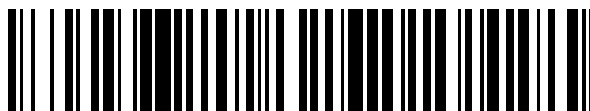


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 009**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2011 PCT/US2011/057663**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12058210**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2011 E 11836946 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2632472**

54 Título: **Inhibición de la expresión génica mediada por interferencia por ARN utilizando ácidos nucleicos de interferencia cortos (ANic)**

30 Prioridad:

**29.10.2010 US 408303 P
29.10.2010 US 408428 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2018

73 Titular/es:

**SIRNA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
300 Third Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**CANCILLA, MARK;
CUNNINGHAM, JAMES, J.;
FLANAGAN, W. MICHAEL;
HARINGSMA, HENRY, J.;
KENSKI, DENISE;
STANTON, MATTHEW, G.;
STIRDIVANT, STEVEN, M. y
WILLINGHAM, AARRON**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 663 009 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

Inhibición de la expresión génica mediada por interferencia por ARN utilizando ácidos nucleicos de interferencia cortos (ANic)

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un lípido catiónico que comprende (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina y moléculas de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenarias específicas que inhiben la expresión de un gen diana a través de interferencia por ARN, dichas moléculas de ANic tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprenden nucleótidos de pirimidina 2'-O-metilo y nucleótidos de purina 2'-fluoro, en los que el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante de dichas moléculas de ANic es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro. La presente invención se
10 refiere, además, a las respectivas moléculas de ANic bicatenarias, polímeros, compuestos, nanopartículas lipídicas y composiciones que los comprenden, y usos de estos en tratamiento.

A continuación, figura una descripción de la técnica relevante correspondiente a la iARN. La descripción se proporciona solo con el fin de que se comprenda la invención que sigue a continuación.

15 La interferencia por ARN hace referencia a un proceso de silenciamiento génico postranscripcional específico para secuencia en animales mediado por ARN interferentes cortos (ARNic) (Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33; Bass, 2000, Cell, 101, 235; Fire et al., 1998, Nature, 391, 806; Hamilton et al., 1999, Science, 286, 950-951; Lin et al., 1999, Nature, 402, 128-129; Sharp, 1999, genes & Dev., 13:139-141; y Strauss, 1999, Science, 286, 886). El proceso correspondiente en plantas (Heifetz et al., publicación PCT internacional n. ° WO 99/61631) se denomina comúnmente silenciamiento génico postranscripcional o silenciamiento por ARN y también se denomina extinción en hongos. Se cree que el proceso de silenciamiento génico postranscripcional es un mecanismo de defensa celular
20 conservado por evolución utilizado para evitar la expresión de genes foráneos y lo comparten comúnmente una diversidad de flora y filos (Fire et al., 1999, Trends genet., 15, 358). Dicha protección contra la expresión de genes foráneos puede haber evolucionado en respuesta a la producción de ARN bicatenarios (ARNbc) derivada de la infección vírica o de la integración aleatoria de elementos transposones en un genoma hospedador a través de una respuesta celular que destruye específicamente el ARN monocatenario homólogo o el ARN genómico vírico.

25 En este contexto, US 2004/0192626 A1 describe métodos y reactivos útiles para modular la expresión génica, en particular, moléculas de ácido nucleico pequeñas sintéticas modificadas químicamente. Además, US 2009/0306184 A1 describe moléculas de ácido nucleico pequeñas que pueden inhibir la función de las moléculas de ARN endógenas para aplicaciones de diagnóstico y tratamiento. Adicionalmente, WO 2010/111471 A2 describe moléculas de ácido nucleico pequeñas que pueden mediar la interferencia por ARN (iARN) contra la expresión génica de STAT1.

30 El potencial terapéutico de la iARN reside en la capacidad de modular la expresión génica de una manera específica para secuencia al emplear un mecanismo de acción endógeno contundente, altamente conservado. Este mecanismo de acción endógeno se extiende ampliamente a lo largo de la cantidad de dianas disponibles para modificación de la enfermedad cuando se compara con las modalidades biológicas y de molécula pequeña existentes. Sin embargo, a diferencia de las modalidades biológicas y de molécula pequeña suministradas de forma exógena, las moléculas de ARN que sirven como desencadenantes de la iARN no son adecuadas para administración debido a su inherente inestabilidad, especialmente en sistemas biológicos. Este problema se ha resuelto a través de la innovación, tanto a nivel de modificación química de los desencadenantes de ARN (véase USSN 10/444,853, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n. ° 20040192626) como con diversas estrategias de suministro (véase USSN 11/586,102, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n. ° 20080020058)), que han proporcionado compuestos y composiciones disponibles para desarrollo clínico. Sin embargo, todavía existe la necesidad de desencadenantes de ARN adicionales que estén disponibles para ampliar el repertorio de compuestos y composiciones disponibles para uso en los tratamientos basados en iARN, y especialmente compuestos y composiciones que sean compatibles con diferentes sistemas de suministro y/o vías de administración.

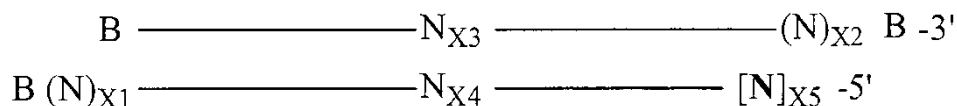
35 La invención proporciona una solución al problema de tener un repertorio suficiente de compuestos y composiciones disponibles para uso en los tratamientos basados en iARN que sean compatibles con diferentes sistemas de suministro y/o vías de administración al proporciona formas adicionales de moléculas de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) químicamente modificadas.

40 La presente invención proporciona compuestos y composiciones útiles para modular la expresión de genes diana y para tratar enfermedades y afecciones que responden a dicha modulación mediante interferencia por ARN (iARN). En particular, la presente invención proporciona determinadas moléculas de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) químicamente modificadas para su uso como compuestos y composiciones terapéuticos basados en iARN.

45 Más específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Una composición que comprende:

I) una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria que inhibe la expresión de un gen diana a través de interferencia de ARN, que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la fórmula (A):



(A)

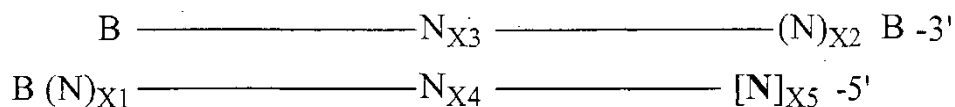
- 5 en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante; cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un
- 10 no nucleótido; cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente; (N) representa nucleótidos de prolongación, cada uno de estos está independientemente no modificado o químicamente modificado; [N] representa nucleótidos en el extremo 5' de la cadena no codificante; X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 12 a 27; y X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30; y en la que
- 15 (a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-fluoro;
- (c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-fluoro;
- 20 (e) el o los nucleótidos en la posición [N] son cualquier combinación de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-fluoro; y
- (f) el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante de dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro;

y

II) un lípido catiónico que comprende (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina.

- 25 2. La composición según el punto 1, en la que:
- (a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro;
- (c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-O-metilo; y
- (d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro.
- 30 3. La composición según el punto 1, en la que X5 es 3.
4. La composición según el punto 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- a. cada N1, N2 y N3 es un ribonucleótido; o
- b. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
- 35 c. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
- d. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y
- e. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
5. La composición según el punto 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 40 a. N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; y

- b. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
6. La composición según el punto 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- a. N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y
- 5 b. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
7. La composición según el punto 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- a. N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; y
- b. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 10 8. La composición según el punto 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- a. N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; y
- b. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 15 9. La composición según el punto 1, en la que X1 es 2 y X2 es 2.
10. La composición según el punto 1, en la que X5 es 3, X1 es 2 y X2 es 2.
11. La composición según el punto 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye una o más sustituciones básicas universales.
12. La composición según el punto 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye una o más sustituciones LNA.
- 20 13. La composición según el punto 1, en la que uno o más nucleótidos de prolongación de dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria son un nucleótido 2'-O-metilo.
14. La composición según el punto 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye al menos un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 25 15. La composición según el punto 1, en la que X5 = 3; cada X1 y X2 = 1 o 2; X3 = 18, 19, 20, 21, 22 o 24, y X4 = 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23.
16. La composición según el punto 1, en la que X5 = 3; cada X1 y X2 = 2; X3 = 19 y X4 = 16.
17. Una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria que inhibe la expresión de un gen diana a través de interferencia de ARN, que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la fórmula (A):
- 30



(A)

- en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante; cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un no nucleótido; cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente; (N) representa nucleótidos de prolongación, cada uno de estos está independientemente no modificado o químicamente modificado; [N] representa nucleótidos en el extremo 5' de la cadena no codificante; X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 12 a 27; y X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30; y en la que
- 35
- 40

(a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-O-metilo;

- (b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX4 son nucleótidos 2'-fluoro;
- (c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones NX3 son nucleótidos 2'-fluoro;
- 5 (e) el o los nucleótidos en la posición [N] son cualquier combinación de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-fluoro;
- (f) el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro independientemente de si es de purina o pirimidina; y
- (g) los nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que
- i) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
- 10 ii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
- iii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; o
- iv) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; o
- v) N1, N2 y N3 son todos ribonucleótidos que tienen enlaces entre nucleótidos de fosforotioato.
- 15 18. Un polímero que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según el punto 17.
19. Un compuesto que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según el punto 17 acoplada covalentemente a un ligando.
- 20 20. Una composición de nanopartícula lipídica que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según el punto 17.
21. La composición de nanopartícula lipídica según el punto 20, que comprende, además
- (a) (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina;
- (b) colesterol;
- (c) DSPC; y
- 25 (d) PEG-DMG.
22. La composición de nanopartícula lipídica según el punto 21, en la que la (13Z,16Z)-N,N-dimethyl-3-nonyldocosa-13,16-dien-1-amina, el colesterol, el DSPC y el PEG-DMG tienen una relación molar de 50:30:10:2, respectivamente.
23. Una composición que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según el punto 17 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 24. Una composición de uno cualquiera de los puntos 1 a 16 y 23 para su uso en tratamiento.
- Con respecto a cualquier ANic que tenga la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, X5 = 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- cada N1, N2 y N3 es un ribonucleótido; o
- 35 cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
- cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
- cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tenga la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, X5 = 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 40 N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; y

cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

Con respecto a cualquier ANic que tenga la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:

- 5 N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; y

cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

- 10 Con respecto a cualquier ANic que tenga la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:

N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-alquilnucleótido; y

cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

- 15 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:

N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; y

cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

- 20 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, la molécula de ANic se acopla covalentemente a un polímero o ligando a través de un enlazador. En determinadas realizaciones, la molécula de ANic se acopla covalentemente a un polímero o ligando a través de un resto enlazador en el extremo 5' de la cadena pasajera (codificante) de la molécula de ANic. En otras realizaciones, la molécula de ANic se acopla covalentemente a un polímero o ligando a través de un resto enlazador en el extremo 3' de la cadena pasajera (codificante) de la molécula de ANic. En otras realizaciones, la molécula de ANic se acopla covalentemente a un polímero o ligando a través de un resto enlazador en el extremo 3' de la cadena guía (no codificante) de la molécula de ANic. En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, el enlazador se puede acoplar a la posición del nucleótido terminal en 3' y/o 5' de la cadena pasajera o guía o, alternativamente, se puede acoplar a un resto de casquete terminal tal como un resto abásico u otro casquete, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica. Por consiguiente, en su totalidad, una molécula de ANic de la invención que tiene la fórmula (A) puede comprender un casquete terminal (B) que incluye un acoplamiento covalente a un polímero o ligando a través de una molécula enlazadora, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica. Se proporcionan ejemplos no limitantes de dichos enlazadores en los ejemplos en la presente memoria.

- 35 En determinadas realizaciones, uno o más restos de casquete terminal de una molécula de ANic de la invención (es decir, cualquier B de cualquier compuesto que tiene la fórmula A en la presente memoria) pueden comprender una modalidad de suministro. La modalidad de suministro puede comprender un ligando o polímero que incluye, además, una o más moléculas enlazadoras. Los ejemplos no limitantes de dichas moléculas enlazadoras incluyen enlaces basados en éster de fosfato, enlazadores basados en amino, enlazadores basados en disulfuro, enlazadores basados en succinilo, enlazadores basados en alquilo o alquilo sustituido y/o enlazadores basados en amida según se conocen en general en la técnica.

- 40 En algunas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención están fosforiladas en el extremo 5' de la cadena no codificante. El grupo fosfato puede ser un fosfato, un difosfato o un trifosfato.

En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende:

- (a) un ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenario de la invención; y
 45 (b) un compuesto de lípido catiónico que tiene cualquiera de los números de compuesto 1-46 o cualquier combinación de estos.

En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende:

- (a) un ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenario de la invención;
 (b) un compuesto de lípido catiónico que tiene cualquiera de los números de compuesto 1-46 o cualquier combinación de estos;
 50 (c) colesterol;

(d) DSPC; y

(e) PEG-DMG.

En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende:

(a) un ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenario de la invención;

5 (b) (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina;

(c) colesterol;

(d) DSPC; y

(e) PEG-DMG.

10 En algunas realizaciones, una composición de la invención comprende un compuesto de lípido catiónico que tiene cualquiera de los números de compuesto 1-46 (o cualquier combinación de estos), colesterol y PEG-DMG (o alternativamente PEG-C-DMA) en las siguientes relaciones molares:

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 56,6/38/5,4;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 60/38/2;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 67,3/29/3,7;

15 Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 49,3/47/3,7;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 50,3/44,3/5,4;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-C-DMA / DSPC 40/48/2/10;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG / DSPC 40/48/2/10; y

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG / DSPC 58/30/2/10.

20 En algunas realizaciones, una composición de la invención comprende (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina, colesterol, DSPC y PEG-DMG, que tienen una relación molar de alrededor de 50:30:10:2 respectivamente.

25 En algunas realizaciones, una composición de la invención comprende, además, un crioprotector. En algunas realizaciones, el crioprotector es sacarosa, trehalosa, rafinosa, estaquiosa, verbascosa, manitol, glucosa, lactosa, maltosa, maltotriosa-heptaosa, dextrano, almidón hidroxietílico, insulina, sorbitol, glicerol, arginina, histidina, lisina, prolina, dimetilsulfóxido o cualquier combinación de estos. En algunas realizaciones, el crioprotector es sacarosa. En algunas realizaciones, el crioprotector es trehalosa. En algunas realizaciones, el crioprotector es una combinación de sacarosa y trehalosa.

30 La administración de las composiciones de la invención se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos, en los que el ácido nucleico se introduce en una célula diana deseada in vitro o in vivo.

35 Las técnicas utilizadas comúnmente para la introducción de moléculas de ácido nucleico de la invención en células, tejidos y organismos incluyen el uso de diversos sistemas vehículo, reactivos y vectores. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas vehículo adecuados para su uso en la presente invención incluyen conjugados de entidades químicas simples, partículas de ácido nucleico-lípido, nanopartículas lipídicas (LNP, por sus siglas en inglés), liposomas, lipoplexos, micelas, virosomas, partículas similares a virus (VLP, por sus siglas en inglés), polímeros de ácido nucleico y mezclas de estos.

40 Las composiciones de la invención pueden estar en forma de un aerosol, dispersión, disolución (p. ej., una disolución inyectable), una crema, ungüento, comprimido, polvo, suspensión o similares. Estas composiciones se pueden administrar de cualquier modo adecuado, por ejemplo, oral, sublingual, bucal, parenteral, nasal o tópico. En algunas realizaciones, las composiciones se aerosolizan y suministran a través de inhalación.

45 Las moléculas y composiciones de la presente invención tienen utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas. Por consiguiente, en la presente memoria se describe el uso de los compuestos y composiciones de la invención para tratar a un sujeto. Por lo tanto, en la presente memoria se describe un método para tratar a un sujeto, tal como un humano, que padece una afección que está asociada con la expresión de uno o más genes, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria de la invención. Por lo tanto, las moléculas de ANic de la invención tratan la enfermedad o la afección. En algunas realizaciones, la afección es una descrita en la presente memoria o conocida de otra forma en general por el experto en la técnica.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes luego de la referencia a la descripción detallada y a las figuras adjuntas que siguen a continuación. Además, se contempla que cualquier método o composición descrito en la presente memoria se puede implementar con respecto a cualquier otro método o composición descrito en la presente memoria y que se pueden combinar diferentes realizaciones.

- 5 Además, se citan patentes, solicitudes de patente y otros documentos a lo largo de la memoria descriptiva para describir y establecer de forma más específica diversos aspectos de la presente invención.

Las figuras muestran:

La Figura 1 muestra una representación mecanicista propuesta no limitante de degradación de ARN diana implicada en la iARN. El ARN bicatenario (ARNbc), que se genera mediante ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de ARN monocatenario foráneo, por ejemplo, vírico, transposón u otro ARN exógeno, activa la enzima DICER que a su vez genera estructuras dobles de ANic. Alternativamente, el ANic sintético o expresado se puede introducir directamente en una célula mediante medios adecuados. Se forma un complejo de ANic activo que reconoce un ARN diana y resulta en la degradación del ARN diana mediante el complejo de endonucleasa RISC (siglas en inglés para «complejo de silenciamiento inducido por ARN») o en la síntesis de ARN adicional mediante ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que puede activar a DICER y resultar en moléculas de ANic adicionales para amplificar, de este modo, la respuesta de iARN.

La Figura 2 muestra ejemplos no limitantes de construcciones de ANic modificados químicamente de la presente invención utilizando una estructura generalizada de una estructura doble de ANic representativa. Las modificaciones específicas que se muestran en la figura se pueden utilizar solas o en combinación con otras modificaciones de la figura, como adición a otras modificaciones y características descritas en la presente memoria con referencia a cualquier molécula de ANic de la invención. En la Figura 2A, N significa cualquier nucleótido u opcionalmente un no nucleótido según se describe en la presente. La cadena superior, que tiene $B-N_{X3}-(N)_{X2}-B$ -3' es la cadena codificante (o pasajera) del ANic, mientras que la cadena inferior, que tiene $B(N)_{X1}-N_{X4}-[N]_{X5}$ -5' es la cadena no codificante (o guía) del ANic. Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas de la cadena codificante se designan N_{X3} y los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas de la cadena no codificante se designan N_{X4} . Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas generalmente aparean sus bases entre las dos cadenas, pero opcionalmente pueden carecer de apareamiento de bases (p. ej., tener mal apareamientos o huecos) en algunas realizaciones. Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las regiones de prolongación se designan mediante paréntesis (N). Los nucleótidos de la porción terminal en 5' de la cadena no codificante se designan [N]. Los casquetes terminales están opcionalmente presentes en el extremo 5' y/o 3' de la cadena codificante y están opcionalmente presentes, además, en el extremo 3' de la cadena no codificante. En general, cada cadena puede tener independientemente una longitud en el intervalo de alrededor de 15 a alrededor de 30 nucleótidos, pero puede variar dependiendo de la presencia de cualesquiera nucleótidos de prolongación. En determinadas realizaciones, X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 9 a 30; X5 es un número entero de 0 a 6, siempre que la suma de X4 y X5 sea 15-30. Se muestran diversas modificaciones para los nucleótidos de las cadenas codificante y no codificante de las construcciones de ANic. Las posiciones de nucleótidos de prolongación (N) se pueden modificar químicamente según se describe en la presente memoria (p. ej., con 2'-O-metilo, 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-desoxi, LNA, bases universales, etc.) y pueden derivar de una secuencia de ácido nucleico diana correspondiente o no. Las construcciones que se muestran en la figura también pueden comprender enlaces de fosforotioato según se describen en la presente memoria. Por ejemplo, los enlaces de fosforotioato existen entre cualesquiera de las posiciones N, (N) y/o [N]. Dicha incorporación de fosforotioato se pueden utilizar entre las posiciones de «R» de purina e «Y» de pirimidina, o para estabilizar los enlaces de pirimidina en general. Además, aunque no se representa en la figura, las construcciones que se muestran en la figura opcionalmente pueden incluir un ribonucleótido en la 9ª posición desde el extremo 5' de la cadena codificante o la posición 11ª con respecto al extremo 5' de la cadena guía al contar 11 posiciones de nucleótido desde la posición terminal en 5' de la cadena guía. De manera similar, la cadena no codificante puede incluir un ribonucleótido o un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro en la posición 14ª desde el extremo 5' o, alternativamente, se puede seleccionar o diseñar para que un nucleótido 2'-O-alquilo (p. ej., un 2'-O-metil purina) no esté presente en esta posición. Además, aunque no se muestra en la figura, la posición terminal en 5' de la cadena no codificante puede comprender un grupo fosfato terminal según se describe en la presente memoria. La cadena no codificante generalmente comprende una secuencia complementaria a cualquier secuencia de ácido nucleico diana de la invención. En la Figura 2B, N significa cualquier nucleótido u opcionalmente un no nucleótido según se describe en la presente memoria. La cadena superior, que tiene $B-N_{X3}-(N)_{X2}-B$ -3' es la cadena codificante (o pasajera) del ANic, mientras que la cadena inferior, que tiene $B(N)_{X1}-N_{X4}-[N3]-[N2]-[N1]$ -5' es la cadena no codificante (o guía) del ANic. Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas de la cadena codificante se designan N_{X3} y los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas de la cadena no codificante se designan N_{X4} . Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las porciones internas generalmente aparean sus bases entre las dos cadenas, pero opcionalmente pueden carecer de apareamiento de bases (p. ej., tener mal apareamientos o huecos) en algunas realizaciones. Los nucleótidos (o no nucleótidos opcionales) de las regiones de prolongación se designan mediante paréntesis (N). Los nucleótidos de la porción terminal en 5' de la cadena no codificante se designan [N]. Los casquetes terminales están opcionalmente presentes en el extremo 5' y/o 3' de la cadena codificante y están opcionalmente presentes, además, en el extremo

3' de la cadena no codificante. En general, cada cadena puede tener independientemente una longitud en el intervalo de alrededor de 15 a alrededor de 30 nucleótidos, pero puede variar dependiendo de la presencia de cualesquiera nucleótidos de prolongación. En determinadas realizaciones, X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; y X4 es un número entero de 12 a 27. Se muestran diversas modificaciones para los nucleótidos de las cadenas codificante y no codificante de las construcciones de ANic. Los nucleótidos [N3], [N2] y [N1] se modifican químicamente con modificaciones con 2'-desoxi, 2'-desoxi-2'-fluoro o 2'-metoxi. Las posiciones de nucleótidos de prolongación (N) se pueden modificar químicamente según se describe en la presente memoria (p. ej., con 2'-O-metilo, 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-desoxi, LNA, bases universales, etc.) y pueden derivar de una secuencia de ácido nucleico diana correspondiente o no. Las construcciones que se muestran en la figura también pueden comprender enlaces de fosforotioato según se describen en la presente memoria. Por ejemplo, los enlaces de fosforotioato existen entre cualesquiera de las posiciones N y/o (N). Dicha incorporación de fosforotioato se pueden utilizar entre las posiciones de «R» de purina e «Y» de pirimidina, o para estabilizar los enlaces de pirimidina en general. Además, aunque no se representa en la figura, las construcciones que se muestran en la figura opcionalmente pueden incluir un ribonucleótido en la 9ª posición desde el extremo 5' de la cadena codificante o la posición 11ª con respecto al extremo 5' de la cadena guía al contar 11 posiciones de nucleótido desde la posición terminal en 5' de la cadena guía. De manera similar, la cadena no codificante puede incluir un ribonucleótido o un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro en la posición 14ª desde el extremo 5' o, alternativamente, se puede seleccionar o diseñar para que un nucleótido 2'-O-alquilo (p. ej., un 2'-O-metil purina) no esté presente en esta posición. Además, aunque no se muestra en la figura, la posición terminal en 5' de la cadena no codificante puede comprender un grupo fosfato terminal según se describe en la presente memoria.

La Figura 3 muestra ejemplos no limitantes de determinadas combinaciones de modificaciones aplicadas a la estructura doble de ANic representativa descrita en la Figura 2A. La tabla que se muestra debajo de la estructura representativa proporciona combinaciones específicas de posiciones de nucleótido (N)_{X1}, (N)_{X2}, N_{X3}, N_{X4}, y/o [N]_{X5} (y el no nucleótido opcional). Por ejemplo, se especifican combinaciones de 5 o más (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más) N_{X3} y 5 o más (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más) N_{X4} nucleótidos «Y» de pirimidina y «R» de purina, cada uno de estos puede tener independientemente sustituciones específicas (N)_{X1} y/o (N)_{X2}, según se muestra en la figura, además de las sustituciones de fosforotioato opcionales. Los nucleótidos [N] en la posición terminal en 5' de la cadena no codificante son generalmente ribonucleótidos, pero también pueden estar modificados o no modificados dependiendo de si son nucleótidos «R» de purina o «Y» de pirimidina.

La Figura 4 muestra ejemplos no limitantes adicionales de determinadas combinaciones de modificaciones aplicadas a la estructura doble de ANic representativa descrita en la Figura 2B y que tienen combinaciones específicas de modificaciones en 5' de la cadena guía. La tabla que se muestra debajo de la estructura representativa proporciona combinaciones específicas de posiciones de nucleótido (N)_{X1}, (N)_{X2}, N_{X3}, N_{X4} y [N3]-[N2]-[N1] (y el no nucleótido opcional). Por ejemplo, se especifican combinaciones de 5 o más (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más) N_{X3} y 5 o más (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más) N_{X4} nucleótidos «Y» de pirimidina y «R» de purina, cada uno de estos puede tener independientemente sustituciones específicas (N)_{X1} y/o (N)_{X2}, según se muestra en la figura, además de las sustituciones de fosforotioato opcionales. Los nucleótidos [N3]-[N2]-[N1] de la posición terminal en 5' de la cadena no codificante se modifican con modificaciones con 2'-desoxi, 2'-desoxi-2'-fluoro o 2'-metoxi, según se representa.

La Figura 5A-C muestra ejemplos no limitantes de construcciones de ANic diferentes de la invención. Los criterios de las estructuras representativas que se muestran en las Figuras 2, 3 y 4 se pueden aplicar a cualesquiera de las estructuras que se muestran en la Figura 5A-C.

Los ejemplos que se muestran en la Figura 5A (construcciones 1, 2 y 3) tienen 19 pares de bases representativos; sin embargo, diferentes realizaciones de la invención incluyen cualquier cantidad de pares de bases descritos en la presente memoria. Las regiones entre corchetes representan nucleótidos de prolongación, por ejemplo, que comprenden una longitud de alrededor de 1, 2, 3 o 4 nucleótidos, preferiblemente, alrededor de 2 nucleótidos. Las construcciones 1 y 2 se pueden utilizar independientemente para la actividad de iARN. La construcción 2 puede comprender un polinucleótido o enlazador no nucleotídico, que se pueden diseñar opcionalmente como un enlazador biodegradable. En una realización, la estructura de bucle que se muestra en la construcción 2 puede comprender un enlazador biodegradable que resulta en la formación de la construcción 1 *in vivo* y/o *in vitro*. En otro ejemplo, la construcción 3 se puede utilizar para generar la construcción 2 según el mismo principio en el que un enlazador se utiliza para generar la construcción 2 de ANic activa *in vivo* y/o *in vitro*, que opcionalmente puede utilizar otro enlazador biodegradable para generar la construcción 1 de ANic activa *in vivo* y/o *in vitro*. De este modo, se puede modular la estabilidad y/o actividad de las construcciones de ANic en función del diseño de la construcción de ANic para su uso *in vivo* o *in vitro* y/o *in vitro*.

Los ejemplos que se muestran en la Figura 5B representan diferentes variaciones de la molécula de ácido nucleico molécula bicatenaria de la invención, tal como microARN, que pueden incluir prolongaciones, protuberancias, bucles y tallo-bucles resultantes de la complementariedad parcial. Dichos motivos que tienen protuberancias, bucles y tallo-bucles son en general características del miARN. Las protuberancias, bucles y tallo-bucles pueden resultar de cualquier grado de complementariedad parcial, tal como mal apareamientos o protuberancias de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos en una o ambas cadenas de la molécula de ácido nucleico bicatenaria de la invención.

El ejemplo que se muestra en la Figura 5C representa un modelo de molécula de ácido nucleico bicatenaria de la invención que comprende una estructura doble de 19 pares de bases de dos secuencias de 21 nucleótidos que tienen prolongaciones dinucleotídicas en 3'. La cadena superior (1) representa la cadena codificante (cadena pasajera), la cadena del medio (2) representa la no codificante (cadena guía) y la cadena inferior (3) representa una secuencia polinucleotídica diana. Las prolongaciones dinucleotídicas (NN) pueden comprender una secuencia derivada del polinucleótido diana. Por ejemplo, la secuencia (NN) en 3' en la cadena guía puede ser complementaria a la secuencia [NN] en 5' del polinucleótido diana. Además, la secuencia (NN) en 5' de la cadena pasajera puede comprender la misma secuencia que la secuencia [NN] en 5' de la secuencia polinucleotídica diana. En otras realizaciones, las prolongaciones (NN) no derivan de la secuencia polinucleotídica diana, por ejemplo, donde la secuencia (NN) en 3' en la cadena guía no es complementaria a la secuencia [NN] en 5' del polinucleótido diana y la secuencia (NN) en 5' de la cadena pasajera puede comprender una secuencia diferente de la secuencia [NN] en 5' de la secuencia polinucleotídica diana. En realizaciones adicionales, cualesquiera nucleótidos (NN) están químicamente modificados, *p. ej.*, como con modificaciones 2'-O-metilo, 2'-desoxi-2'-fluoro y/u otras en la presente memoria. Además, la cadena pasajera puede comprender una posición de ribonucleótido *N* de la cadena pasajera. Para la estructura doble de 19 pares de bases y 21 mer representativa que se muestra, la posición *N* puede tener 9 nucleótidos desde el extremo 5' de la cadena pasajera. Sin embargo, en estructuras dobles de longitudes diferentes, la posición *N* se determina en función del extremo 5' de la cadena guía al contar 11 posiciones de nucleótido desde la posición terminal en 5' de la cadena guía y tomar los nucleótidos con bases apareadas correspondientes en la cadena pasajera. La escisión mediante Ago2 se produce entre las posiciones 10 y 11 según lo indica la flecha. En realizaciones adicionales, hay dos ribonucleótidos, *NN*, en las posiciones 10 y 11 en función del extremo 5' de la cadena guía al contar 10 y 11 posiciones de nucleótido desde la posición terminal en 5' de la cadena guía y tomar los nucleótidos con bases apareadas correspondientes en la cadena pasajera. El nucleótido *N* de la cadena no codificante también puede ser un ribonucleótido o nucleótido modificado y está ubicado en la posición 14 desde la posición terminal en 5' de la cadena guía. La modificación puede ser, por ejemplo, una modificación de 2'-desoxi-2'-fluoro, pero preferiblemente no es una modificación de 2'-O-alquilo. La posición N3, N2 y N1 de la cadena no codificante comprende nucleótidos modificados.

La Figura 6 muestra ejemplos no limitantes de químicas de estabilización diferentes (1-10) que se pueden utilizar, por ejemplo, para estabilizar los extremos 5' y/o 3' de las secuencias de ANic de la invención, incluidas (1) [3-3']-desoxirribosa invertida; (2) desoxirribonucleótido; (3) [5'-3']-3'-desoxirribonucleótido; (4) [5'-3']-ribonucleótido; (5) [5'-3']-3'-O-metil ribonucleótido; (6) 3'-glicerilo; (7) [3'-5']-3'-desoxirribonucleótido; (8) [3'-3']-desoxirribonucleótido; (9) [5'-2']-desoxirribonucleótido; y (10) [5-3']-didesoxirribonucleótido (cuando X = O). Además de las químicas de estructura modificada y no modificada indicadas en la figura, estas químicas se pueden combinar con diferentes modificaciones nucleotídicas de azúcares y bases según se describen en la presente memoria.

La Figura 7 muestra ejemplos no limitantes de moléculas de ANic fosforiladas de la invención, incluidas construcciones lineales y de estructura doble y derivados asimétricos de estas.

La Figura 8 muestra ejemplos no limitantes de grupos fosfato terminales modificados químicamente de la invención.

La Figura 9 muestra un ejemplo no limitante de una fosforamidita enlazada con colesterol que se puede utilizar para sintetizar moléculas de ANic conjugadas con colesterol de la invención. Se muestra un ejemplo con el resto de colesterol de resto enlazado al extremo 5' de la cadena codificante de una molécula ANic.

La Figura 10 representa una realización de casquetes abásicos invertidos en 5' y 3' enlazados a una cadena de ácido nucleico. Estos casquetes abásicos invertidos se pueden derivar con moléculas enlazadoras para servir como puntos de acoplamiento de las moléculas de ANic de la invención con sistemas de suministro basados en polímero o ligando. Por ejemplo, el grupo hidroxilo terminal presente en un resto abásico invertido, tal como en el extremo 5', el extremo 3' o ambos extremos 5' y 3' de una o ambas cadenas de la molécula de ANic de la invención, se puede conjugar a través de una molécula enlazadora (según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica) con una modalidad de suministro de ligando (*p. ej.*, un esteroide tal como colesterol, un anticuerpo, una vitamina tal como folato, un resto galactosamina tal como N-acetilgalactosamina (NAG) o un péptido tal como TAT) o con una modalidad de suministro polimérica según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, uno o más restos de casquete terminal de una molécula de ANic de la invención (es decir, cualquier B de un compuesto que tiene la fórmula A en la presente memoria) pueden comprender una modalidad de suministro. La modalidad de suministro puede comprender un ligando o polímero que incluye, además, una o más moléculas enlazadoras (*p. ej.*, un enlace basado en éster de fosfato, un enlazador basado en amino, un enlazador basado en disulfuro, un enlazador basado en succinilo, un enlazador basado en alquilo o alquilo sustituido o un enlazador basado en amida).

La Figura 11 representa la estabilidad en suero y la inactivación del ARNm a 10nM o ARNic de ApoB (9514) con modificaciones químicas variadas, pero una secuencia subyacente común. La cadena pasajera stab07 está compuesta por pirimidinas 2'F (2'-desoxi-2'-fluoro) y purinas 2'H (2'-desoxi) y contiene casquetes abásicos invertidos en los extremos 5' y 3'. La pasajera stab07H simplemente agrega un enlace de fosforotioato entre las posiciones 20 y 21. La cadena guía stab35 no está modificada en las posiciones 1-3 y el resto de la cadena está compuesto por purinas 2'OMe (2'-O-metilo) y pirimidinas 2'F (2'-desoxi-2'-fluoro). El motivo de modificación de stab35N agrega un enlace de fosforotioato entre las posiciones 20-21 mientras que el motivo stab35U2 tiene enlaces de fosforotioato en

las posiciones 1-3. El motivo de modificación RNASci10 difiere del motivo stab07/35 en que las pirimidinas están modificadas con 2'OMe mientras que las purinas son 2'F. Cabe señalar que para todas las cadenas guía la posición 14 es 2'F independientemente de la identidad pirimidina o purina. Véase la Figura 12 para obtener los detalles. La inactivación del ARNm se mide en células Hepa1-6 de ratón utilizando el reactivo de transfección RNAiMax y una concentración de ARNic de 10nM. La estabilidad en suero in vitro se mide mediante espectrometría de masas y se expresa como un porcentaje de la cadena primaria entera intacta.

La Figura 12 representa una evaluación de la tolerancia de las modificaciones de azúcar 2'-ribosa en la posición 14 de la cadena guía del ARNic. Las modificaciones de 2'F, 2'OMe y 2'H ribosa se sometieron a prueba en siete secuencias de ARNic diferentes. Se muestra la inactivación de los ARNic individuales y la línea horizontal representa la mediana de inactivación para los siete ARNic evaluados. La inactivación del ARNm se midió como una magnitud de cambio log2 con respecto a la secuencia de ARNic no modificada primaria, donde los valores negativos indican un efecto nocivo sobre la actividad. La posición 14 es en gran medida intolerante a la sustitución 2'OMe mientras que 2'F es la mejor tolerada.

La Figura 13 representa datos in vivo para ARNic de ApoB con el motivo de modificación Sci10. La inactivación del ARNm se muestra como la magnitud de cambio log2 en la expresión de ARNm en hígado, donde los valores negativos indican una mayor cantidad de inactivación de ARNic. La expresión de ARNm en ApoB de hígado se midió mediante RT-PCR cuantitativa. Los ARNic se administraron a ratones utilizando el portador de suministro de conjugado con polímero. La inactivación se comparó en los puntos de tiempo del día 2 y el día 7 (A) y en los días 2, 7, 14, 21 (B). Con respecto al motivo de modificación 07/35, el motivo de modificación Sci10 tiene una inactivación inicial mayor y una duración de la actividad más extensa.

La Figura 14 representa datos que demuestran que el motivo de modificación Sci10 es compatible con los portadores de suministro de conjugado con polímero (A) y nanopartícula lipídica (B) in vivo. La expresión ARNm de ApoB se midió a partir de hígados de ratón según se describió en relación con la Figura 13. La composición de la nanopartícula lipídica protege la carga de ARNic contra las nucleasas séricas y, por lo tanto, el motivo de modificación 07H/35N es equivalentemente activo al motivo Sci10 con esta plataforma de suministro con LNP específica. Cabe señalar que los ARNic suministrados con LNP (B) difieren ligeramente con respecto a los ARNic suministrados con PC (A). Los ARNic en (B) no contiene el enlazador amino (6amiL) que se utiliza para conjugar el ARNic con el portador de suministro de PC.

La Figura 15 representa una comparación de la inactivación del ARNm in vitro y la estabilidad en suero para ApoB Sci10 y variantes modificadas. Estas variantes modificadas reemplazan los tres enlaces de fosforotioato en 5' de la cadena guía con combinaciones específicas de modificaciones de azúcar 2' ribosa para las posiciones 1-3 de la guía. El motivo de modificación Sci10 y los detalles de las mediciones de inactivación y estabilidad se describen en la Figura 11. Las variantes para la posición 1-3 de la cadena guía son: «Sci10fff» que representa 2'F en las posiciones 1-3; «Sci10ffd» que representa 2'F en las posiciones 1-2 y 2'H en la posición 3; «Sci10dfd» que representa 2'H en la posición 1, 2'F en la posición 2 y 2'H en la posición 3; «Sci10dfm» que representa 2'H en la posición 1, 2'F en la posición 2 y 2'OMe en la posición 3. Las variantes Sci10 tienen inactivación de ARNm y estabilidad en suero in vitro comparables a las del motivo de modificación Sci10 que contiene fosforotioatos en 5' de la cadena guía.

La Figura 16 representa que las variantes modificadas en 5' de la cadena guía del motivo de modificación Sci10 poseen una duración in vivo equivalente de la inactivación del ARNm con respecto al motivo de modificación Sci10 con modificaciones de fosforotioato en las 3 posiciones terminales de la cadena guía en 5'. Los ARNic se suministraron con conjugado con polímero y la expresión ARNm de ApoB se midió a partir de hígados de ratón según se describió en la Figura 13. La Figura 15 detalla la inactivación y estabilidad in vitro de estos ARNic.

La Figura 17 representa que el motivo de modificación Sci10 se puede aplicar a otras secuencias de interés, tales como SSB (291), mientras se conserva la actividad de inactivación de ARNm in vitro y se mejora de manera significativa la estabilidad ante nucleasas séricas. El ARNic 07H/35N tiene una estabilidad de cadena pasajera moderada y escasa estabilidad de cadena guía observable. El motivo de modificación Sci10 que contiene los enlaces de fosforotioato en 5' de la cadena guía mejora la estabilidad de la cadena pasajera, pero no tiene efecto sobre la cadena guía. El «YA» en las posiciones 2-3 de la cadena guía de ARNic indica la presencia de un motivo pirimidina-adenosina que se conoce por ser altamente susceptible a la escisión por nucleasa. El reemplazo de los fosforotioatos en 5' con las variantes descritas en la Figura 15 resulta en una estabilidad de la cadena guía mejorada de forma significativa mientras se conserva la actividad de ARNm. Los motivos de modificación 07/35 y Sci10 y los detalles de las mediciones de inactivación y estabilidad se describen en la Figura 11.

La Figura 18 representa datos en los que ARNic de SSB (291) con los motivos Sci10dfm y Sci10ffd se compararon con respecto al motivo 07H/35N in vivo para determinar la duración de la inactivación del ARNm. Los motivos de modificación Sci10 superaron a 07H/35N en la inactivación inicial y en la duración del efecto de inactivación. Los ARNic se suministraron con conjugado con polímero y la expresión ARNm de SSB se midió a partir de hígados de ratón utilizando los métodos descritos en la Figura 13.

La Figura 19 representa que el contenido de 2'F en el motivo de modificación Sci10 confiere una duración in vivo mejorada de la inactivación del ARNm. (A) El motivo de modificación Sci10 de ApoB (9514) se compara con Sci11 (las purinas 2'F en la cadena pasajera se cambian a 2'OH) y Sci07f (las purinas 2'F en las cadenas pasajera y guía se cambian a 2'OH). En general, los niveles de inactivación y estabilidad in vitro son similares entre estos ARN_{ic}, aunque Sci11 tiene una estabilidad ligeramente reducida. Los detalles de las mediciones de inactivación y estabilidad se describen en la Figura 11. (B) La duración de la inactivación in vivo se compara para Sci10, Sci11 y Sci07f. Sci11 tiene una actividad intermedia y menor duración que Sci10 y Sci07f no exhibe una inactivación de ARNm significativa. Esta respuesta gradual parece correlacionarse con la cantidad de contenido de 2'F presente en el ARN_{ic}. Los ARN_{ic} se suministraron con conjugado con polímero y la expresión ARNm de ApoB se midió a partir de hígados de ratón según se describió en la Figura 13. (C) La comparación del metabolismo hepático in vivo de ARN_{ic} Sci10, Sci11 y Sci07f a las 48 horas. La FDA (siglas en inglés para «Administración de Alimentos y Medicamentos» de los Estados Unidos) define un metabolito principal como «aquellos formados a más de 10 por ciento de exposición sistémica del fármaco primario en estado estable». Por lo tanto, los metabolitos principales se definen como > 10 % de la cadena primaria a las 48 horas y los metabolitos menores se definen como < 10 % de la cadena primaria a las 48 horas. Sci10 exhibe solo sitios de metabolismo menores, mientras que Sci11 y Sci07f tienen sitios de gran escisión lo cual sugiere que el contenido de 2'F mejora la estabilidad intracelular.

La Figura 20 representa que el contenido de 2'F también es importante la duración in vivo mejorada de otros ARN_{ic} que contienen el motivo de modificación Sci10. (A) Comparación de variantes de Sci10 (véase la Figura 17) que tienen contenido de purina 2'F y ARN_{ic} que tienen purina 2'F en lugar de 2'OH (variantes de Sci07). Los detalles de las mediciones de inactivación y estabilidad se describen en la Figura 11. (B) Modificaciones de Sci10 que tienen una duración significativa de inactivación de ARNm en 21 días mientras que las variantes de Sci07 tienen una duración significativamente reducida. Según se observa para ApoB (Figura 19B), esto sugiere que el contenido de 2'F puede ser importante para la duración de la inactivación de ARN_{ic} in vivo. Los ARN_{ic} se suministraron con conjugado con polímero y la expresión ARNm de SSB se midió a partir de hígados de ratón utilizando los métodos descritos en la Figura 13.

A. Términos y definiciones

La siguiente terminología y definiciones se aplican según se usa en la presente solicitud.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un/a», «uno/a» y «el/la» incluyen referencias a plurales, salvo que el contenido indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a «una célula» incluye una combinación de dos o más células y similares.

Cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de relación o intervalo de números enteros se entenderá que incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo indicado y, cuando corresponda, las fracciones de estos (tal como un décimo y un centésimo de un número entero), a menos que se indique lo contrario.

«Alrededor de» o «aproximadamente», según se usan en la presente memoria, en referencia a un número se considera en general que incluyen los números que se encuentran dentro de un intervalo de 5 % en cualquier dirección (mayor o menor que) que el número a menos que se indique lo contrario o resulte evidente lo contrario del contexto (excepto que dicho número supere el 100 % de un valor posible). Cuando se establecen intervalos, los puntos de los extremos se incluyen dentro del intervalo a menos que se indique lo contrario o resulte evidente lo contrario del contexto.

El término «abásico», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a restos de azúcar que carecen de una nucleobase o que tienen un átomo de hidrógeno (H) u otros grupos químicos distintos de nucleobases en lugar de una nucleobase en la posición 1' del resto de azúcar, véase, por ejemplo, Adamic et al., la patente estadounidense n.º 5 998 203. En una realización, un resto abásico de la invención es un azúcar ribosa, desoxirribosa o didesoxirribosa.

El término «nucleótido acíclico», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a cualquier nucleótido que tiene un azúcar ribosa acíclico, por ejemplo, cuando cualquiera de las uniones carbono/carbono o carbono/oxígeno de la ribosa están independientemente o en combinación ausentes en el nucleótido.

El término «alquilo», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a hidrocarburos saturados o insaturados, incluidos grupos alqueno, alquino de cadena lineal, de cadena ramificada y grupos cíclicos, pero excluye grupos aromáticos. Independientemente de lo precedente, alquilo también hace referencia a grupos heterocíclicos no aromáticos. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, es un alquilo inferior de 1 a 7 carbonos, más preferiblemente, 1 a 4 carbonos. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el o los grupos sustituidos son preferiblemente, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi de C1-C4, =O, =S, NO₂, SH, NH₂ o NR₁R₂, donde R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo de C1-C4.

La frase «agentes que interfieren con los puntos de regulación del ciclo celular» hace referencia a compuestos que inhiben proteína cinasas que transducen las señales del punto de regulación del ciclo celular y, de esta manera, sensibilizan las células cancerosas a agentes que dañan el ADN.

5 La frase «agentes que interfieren con las tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés)» hace referencia a compuestos que inhiben las RTK y, de esta manera, inhiben los mecanismos que participan en la oncogénesis y la progresión tumoral.

La frase «moduladores del receptor de andrógeno» hace referencia a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo.

10 La frase «inhibidores de la angiogénesis» hace referencia a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo.

15 El término «arilo», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema conjugado de electrones pi e incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y grupos biarilos, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. El o los sustituyentes preferidos de grupos arilo son grupos halógeno, trihalometilo, hidroxilo, SH, OH, ciano, alcoxi de C1-C4, alquilo de C1-C4, alqueno de C2-C4, alquino de C2-C4, NH₂ y NR₁R₂, donde R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo C1-C4.

20 El término «alquilarilo», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un grupo alquilo (tal como se describió anteriormente) covalentemente acoplado a un grupo arilo (tal como se describió anteriormente). Los grupos arilo carbocíclico son grupos en los que los átomos del anillo en el anillo aromático son todos átomos de carbono. Los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo heterocíclico son grupos que tienen 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno, y los ejemplos de grupos arilo heterocíclico que tienen dichos heteroátomos incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo inferior pirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares, todos opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo de C1-C4.

25 El término «amida», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un -C(O)-NH-R, donde R es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

30 La frase «región no codificante», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a una secuencia de nucleótidos de una molécula de ANic que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico diana. Además, la región no codificante de una molécula de ANic opcionalmente puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene complementariedad con una región codificante de la molécula de ANic. En una realización, la región no codificante de la molécula de ANic se denomina cadena no codificante o cadena guía.

35 La frase «horquilla asimétrica» hace referencia a una molécula de ANic lineal que comprende una región no codificante, una porción de bucle que puede comprender nucleótidos o no nucleótidos, y una región codificante que comprende menos nucleótidos que la región no codificante en la medida que la región codificante tenga suficientes nucleótidos complementarios para aparear sus bases con la región no codificante y formar una estructura doble con bucle. Por ejemplo, una molécula de ANic de horquilla asimétrica de la invención puede comprender una región no codificante que tiene una longitud suficiente para mediar la iARN en una célula o sistema in vitro (*p. ej.*, alrededor de 15 a alrededor de 30, o alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos) y una región de bucle que comprende alrededor de 4 a alrededor de 12 (*p. ej.*, alrededor de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12) nucleótidos, y una región codificante que tienen alrededor de 3 a alrededor de 25 (*p. ej.*, alrededor de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25) nucleótidos que son complementarios a la región no codificante. La molécula de ANic de horquilla asimétrica también puede comprender un grupo fosfato en la posición terminal de 5' que puede estar químicamente modificado. La porción de bucle de la molécula de ANic de horquilla asimétrica puede comprender nucleótidos, no nucleótidos, moléculas enlazadoras o moléculas conjugadas, según se describen en la presente memoria.

50 El término «biodegradable», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a la degradación en un sistema biológico, por ejemplo, degradación enzimática o degradación química.

55 El término «enlazador biodegradable», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a una molécula enlazadora que se diseña para conectar una molécula con otra molécula, y que es susceptible a la degradación en un sistema biológico. El enlazador puede ser un enlazador basado en ácido nucleico o no basado en ácido nucleico. Por ejemplo, se puede utilizar un enlazador biodegradable para conectar un ligando o molécula biológicamente activa a una molécula de ANic de la invención. De manera alternativa, se puede

utilizar un enlazador biodegradable para conectar las cadenas codificante y no codificante de una molécula de ANic de la invención. El enlazador biodegradable se diseña con el fin de que se pueda modular su estabilidad para un objetivo específico, tal como el suministro a un tipo de tejido o célula específico. La estabilidad de una molécula enlazadora biodegradable basada en ácido nucleico se puede modular mediante el uso de diversas reacciones químicas, por ejemplo, combinaciones de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos y nucleótidos químicamente modificados, tales como nucleótidos modificados con 2'-O-metilo, 2'-fluoro, 2'-amino, 2'-O-amino, 2'-C-alilo, 2'-O-alilo y otros modificados en 2' o modificados con bases. La molécula enlazadora de ácido nucleico biodegradable puede ser un dímero, trímero, tetrámero o una molécula de ácido nucleico más larga, por ejemplo, un oligonucleótido de alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud, o puede comprender un único nucleótido con un enlace basado en fósforo, por ejemplo, un enlace de fosforamidoato o fosfodiéster. La molécula enlazadora de ácido nucleico biodegradable también puede comprender una estructura de ácido nucleico, un azúcar de ácido nucleico o modificaciones de bases de ácido nucleico.

La frase «molécula biológicamente activa», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a compuestos o moléculas que son capaces de desencadenar o modificar una respuesta biológica en un sistema y/o que son capaces de modular la farmacocinética y/o farmacodinámica de otras moléculas biológicamente activas. Los ejemplos de moléculas biológicamente activas incluyen moléculas de ANic solas o en combinación con otras moléculas que incluyen, pero no se limitan a, moléculas terapéuticamente activas tales como anticuerpos, colesterol, hormonas, antiviricos, péptidos, proteínas, quimioterapéuticos, moléculas pequeñas, vitaminas, cofactores, nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidos, ácidos nucleicos enzimáticos, ácidos nucleicos no codificantes, oligonucleótidos que forman estructuras triples, poliaminas, poliamidas, polietilenglicol, otros poliéteres, quimeras 2-5A, ANic, ARNbc, alozimas, aptámeros, señuelos y análogos de estos.

La frase «sistema biológico», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a material, en su forma purificada o no purificada, de fuentes biológicas que incluyen, pero no se limitan a, humano o animal, en donde el sistema comprende los componentes necesarios para la actividad de iARN. Por lo tanto, la frase incluye, por ejemplo, una célula, tejido, sujeto u organismo, o extracto de estos. El término también incluye material reconstituido a partir de una fuente biológica.

La frase «extremo romo», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a los extremos de una molécula de ANic bicatenaria que no tiene nucleótidos de prolongación. Por ejemplo, las dos cadenas de una molécula de ANic bicatenaria que tienen extremos romos se alinean entre sí con pares de bases coincidentes sin nucleótidos de prolongación en los extremos. Una molécula de estructura doble de ANic de la invención puede comprender extremos romos en uno o ambos extremos de la estructura doble, tales como extremos ubicados en el extremo 5' de la cadena no codificante, en el extremo 5' de la cadena codificante, o en ambos extremos de la estructura doble.

El término «casquete» también denominado en la presente memoria «casquete terminal», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a un resto, que puede ser un nucleótido o un no nucleótido químicamente modificado que se puede incorporar en uno o ambos extremos de una o más moléculas de ácido nucleico de la invención. Estas modificaciones terminales protegen a la molécula de ácido nucleico contra la degradación por exonucleasas y puede auxiliar en el suministro y/o localización dentro de una célula. El casquete puede estar presente en el extremo 5' (casquete 5') o en el extremo 3' (casquete 3') o puede estar en ambos extremos de cualquier molécula de ácido nucleico de la invención. Un casquete puede estar presente en el extremo 5', en el extremo 3' y/o en los extremos 5' y 3' de la cadena codificante de una molécula de ácido nucleico de la invención. Además, un casquete puede estar opcionalmente presente en el extremo 3' de la cadena no codificante de una molécula de ácido nucleico de la invención. En ejemplos no limitantes, el casquete en 5' incluye, pero no se limita a, un polímero; un ligando; ácido nucleico bloqueado (LNA); glicerilo; un residuo de ribosa abásico (resto); residuo abásico desoxi invertido (resto); un nucleótido invertido; nucleótido 4',5'-metileno; nucleótido 1-(beta-D-eritrofuranosil), nucleótido 4'-tio; nucleótido carbocíclico; nucleótido 1,5-anhidrohexitol; L-nucleótidos; alfa-nucleótidos; nucleótido modificado con base; enlace de fosforoditioato; nucleótido *treo*-pentofuranosilo; nucleótido 3',4'-seco acíclico; nucleótido 3,4-dihidroxibutilo acíclico; nucleótido 3,5-dihidroxipentil acíclico; resto nucleotídico invertido 3'-3'; resto abásico invertido 3'-3'; resto nucleotídico invertido 3'-2'; resto abásico invertido 3'-2'; 1,4-butanodiol fosfato; 3'-fosforamidoato; hexilfosfato; aminohekil fosfato; 3'-fosfato; 3'-fosforotioato; fosforoditioato; o resto de metilfosfonato que forma puentes o que no forma puentes. Los ejemplos no limitantes del casquete en 3' incluyen, pero no se limitan a, un polímero; un ligando; ácido nucleico bloqueado (LNA); glicerilo; un residuo de ribosa abásico (resto); residuo abásico desoxi invertido (resto); un nucleótido invertido; nucleótido 4',5'-metileno; nucleótido 1-(beta-D-eritrofuranosil); nucleótido 4'-tio; nucleótido carbocíclico; 5'-amino-alkil fosfato; 1,3-diamino-2-propil fosfato; 3-aminopropil fosfato; 6-aminohekil fosfato; 1,2-aminododecil fosfato; hidroxipropil fosfato; nucleótido 1,5-anhidrohexitol; L-nucleótido; alfa-nucleótido; nucleótido modificado por base; fosforoditioato; nucleótido *treo*-pentofuranosilo; nucleótido 3',4'-seco acíclico; nucleótido 3,4-dihidroxibutilo; nucleótido 3,5-dihidroxipentilo, restos nucleotídico invertido 5'-5'; resto abásico invertido 5'-5'; 5'-fosforamidoato; 5'-fosforotioato; 1,4-butanodiol fosfato; 5'-amino; 5'-fosforamidoato formador de puentes o no formador de puentes; fosforotioato y/o fosforoditioato;

metilfosfonato formador de puentes o no formador de puentes; y restos de 5'-mercapto (para obtener más detalles véase Beaucage and Iyer, 1993, Tetrahedron 49, 1925). En determinadas realizaciones, una molécula de ANic de la invención que tiene la fórmula (A) puede comprender una o más moléculas de casquete terminal según se describieron anteriormente (designadas B) que comprenden o incluyen un acoplamiento covalente a un polímero o ligando a través de una molécula enlazadora, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica. Se proporcionan ejemplos no limitantes de dichos enlazadores en los ejemplos en la presente memoria. Las Figuras 6 y 10 muestran algunos ejemplos no limitantes de diversos casquetes.

El término «célula», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término se utiliza con su sentido biológico habitual, y no hace referencia a un organismo pluricelular entero, *p. ej.*, específicamente no hace referencia a un ser humano. La célula puede estar presente en un organismo, *p. ej.*, pájaros, plantas y mamíferos, tales como humanos, vacas, ovejas, primates, monos, cerdos, perros y gatos. La célula puede ser procarionte (*p. ej.*, una célula bacteriana) o eucarionte (*p. ej.*, una célula de mamífero o vegetal). La célula ser de origen somático o de línea germinal, totipotente o pluripotente, divisible o no divisible. La célula también puede derivar de o puede comprender un gameto o embrión, una célula madre o una célula completamente diferenciada.

La frase «modificación química», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a cualquier modificación de la estructura química de los nucleótidos que difiere de los nucleótidos de ARNic o ARN naturales en general. El término «modificación química» abarca la adición, sustitución o modificación de ARNic o ARN natural en el azúcar, base o enlace entre nucleótidos, según se describe en la presente memoria o tal como se conoce de otra forma en la técnica. En determinadas realizaciones, el término «modificación química» puede hacer referencia a determinadas formas de ARN que se originan naturalmente en determinados sistemas biológicos, por ejemplo, modificaciones de 2'-O-metilo o modificaciones de inosina.

El término «complementariedad» o «complementario/a», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término generalmente hace referencia a la formación o existencia de una unión o uniones de hidrógeno entre una secuencia de ácido nucleico y otra secuencia de ácido nucleico mediante uniones de Watson-Crick tradicionales u otros tipos de uniones no tradicionales según se describen en la presente memoria. En referencia a las moléculas nucleicas de la presente invención, la energía libre de la unión para una molécula de ácido nucleico con su secuencia complementaria es suficiente para permitir que la función relevante del ácido nucleico proceda, *p. ej.*, actividad de iARN. La determinación de las energías libres de la unión para moléculas de ácido nucleico se conoce en la técnica (véase, *p. ej.*, Turner et al., 1987, CSH Symp. Quant. Biol. LII pp.123-133; Frier et al., 1986, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83:9373-9377; Turner et al., 1987, J. Am. Chem. Soc. 109:3783-3785). Perfectamente complementaria significa que todos los residuos contiguos de una secuencia de ácido nucleico se unirán mediante hidrógeno con la misma cantidad de residuos contiguos en una segunda secuencia de ácido nucleico. La complementariedad parcial puede incluir varios mal apareamientos o nucleótidos no apareados en sus bases (*p. ej.*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más mal apareamientos, enlazadores no nucleotídicos o nucleótidos no apareados en sus bases) dentro de la molécula de ácido nucleico, que pueden resultar en protuberancias, bucles o prolongaciones que resultan entre la cadena codificante o región codificante y la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ácido nucleico o entre la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ácido nucleico y una molécula de ácido nucleico diana correspondiente. Dicha complementariedad parcial se puede representar mediante un % de complementariedad que se determina por la cantidad de nucleótidos no apareados en sus bases, es decir, alrededor de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, etc. dependiendo de la cantidad total de nucleótidos tomados. Dicha complementariedad parcial se permite en la medida que la molécula de ácido nucleico (*p. ej.*, ANic) mantiene su función, por ejemplo, la capacidad de mediar la iARN específica para secuencia.

Los términos «composición» o «formulación», según se usan en la presente memoria, hacen referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Estos términos generalmente hacen referencia a una composición o formulación, tal como en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración, *p. ej.*, administración sistémica o local, en una célula o sujeto, incluido, por ejemplo, un humano. Las formas adecuadas, en parte, dependen del uso o la vía de entrada, por ejemplo, oral, transdérmica, por inhalación o por inyección. Dichas formas no deben evitar que la composición o formulación llegue a una célula diana (*es decir*, un célula en la cual se desea el suministro del ácido nucleico cargado negativamente). Por ejemplo, las composiciones inyectadas en el torrente sanguíneo deberían ser solubles. Se conocen otros factores en la técnica e incluyen consideraciones tales como la toxicidad y la formas que evitan que la composición o formulación produzca su efecto. Según se usa en la presente memoria, las formulaciones farmacéuticas incluyen formulaciones para uso humano y veterinario. Los ejemplos no limitantes de agentes adecuados para la formulación con las moléculas de ácido nucleico de la presente invención incluyen: Nanopartículas lipídicas (véase, por ejemplo, Semple et al., 2010, Nat Biotechnol., Feb;28(2):172-6.); inhibidores de P-glicoproteína (tales como Pluronic P85); polímeros biodegradables, tales como microesferas de poli (DL-láctido-coglicólido) para un suministro de liberación sostenida (Emerich, DF et al, 1999, Cell Transplant, 8, 47-58); y nanopartículas cargadas, tales como las hechas de polibutilcianoacrilato. Otros ejemplos no limitantes de estrategias de suministro de moléculas de ácido nucleico de la presente invención incluyen el material descrito en Boado et al., 1998, J. Pharm. Sci., 87, 1308-1315; Tyler et al.,

1999, FEBS Lett., 421, 280-284; Partridge et al., 1995, PNAS USA., 92, 5592-5596; Boado, 1995, Adv. Drug Delivery Rev., 15, 73-107; Aldrian-Herrada et al., 1998, Nucleic Acids Res., 26, 4910-4916; y Tyler et al., 1999, PNAS USA., 96, 7053-7058. Una «composición farmacéuticamente aceptable» o «formulación farmacéuticamente aceptable» puede hacer referencia a una composición o formulación que permite la distribución eficaz de las moléculas de ácido nucleico de la presente invención en la ubicación física más adecuada para su actividad deseada.

La frase «agentes citotóxicos/citostáticos» hace referencia a compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente al interferir de forma directa en el funcionamiento de la célula o inhibir o interferir en la mitosis celular, incluidos agentes alquilantes, factores de necrosis celular, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes de estabilización de microtúbulos, inhibidores de cinesinas mitóticas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de cinasas que participan en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpo monoclonal, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

La frase «moduladores del receptor de estrógeno» hace referencia a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, independientemente del mecanismo.

El término «gen» o «gen diana», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Los términos generalmente hacen referencia a una secuencia de ácido nucleico (p. ej., ADN o ARN) que comprende secuencias codificantes de longitud parcial o de longitud completa necesarias para la producción de un polipéptido. El gen diana también puede incluir la UTR o región no codificante de la secuencia de ácido nucleico. Un gen o gen diana también puede codificar un ARN funcional (ARNf) o ARN no codificante (ARNnc), tal como ARN temporal pequeño (ARNtp), microARN (miARN), ARN nuclear pequeño (ARNnc), ARN de interferencia corto (ARNic), ARN nucleolar pequeño (ARNnp), ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y ARN precursores de estos. Dichos ARN no codificantes pueden servir como moléculas de ácido nucleico diana para la interferencia por ARN mediada por ANic para modular la actividad de ARNf o ARNnc que participa en procesos celulares funcionales o de regulación. Por lo tanto, se puede modular la actividad del ARNf o ARNnc aberrante que conduce a la enfermedad mediante moléculas de ANic de la invención. Las moléculas de ANic dirigidas a ARNf y ARNnc también se puede utilizar para manipular o alterar el genotipo o fenotipo de un sujeto, organismo o célula, al intervenir en los procesos celulares tales como el sellado genético, la transcripción, la traducción o el procesamiento del ácido nucleico (p. ej., transaminación, metilación, etc.). El gen diana puede ser un gen derivado de una célula, un gen endógeno, un transgén o genes exógenos tales como genes de un patógeno, por ejemplo, un virus, que está presente en la célula después de la infección de esta. La célula que contiene el gen diana puede derivar de o estar contenida en cualquier organismo, por ejemplo, una planta, animal, protozooario, virus, bacteria u hongo. Los ejemplos no limitantes de plantas incluyen monocotiledóneas, dicotiledóneas o gimnospermas. Los ejemplos no limitantes de animales incluyen vertebrados o invertebrados. Los ejemplos no limitantes de hongos incluyen mohos o levaduras. Para acceder a una revisión, véase, por ejemplo, Snyder and Gerstein, 2003, Science, 300, 258-260. En determinadas realizaciones, las dianas génicas contempladas en la presente memoria también se denominan en la presente memoria generalmente como secuencias «diana» (incluidas las secuencias diana indicadas mediante los números de acceso a Genbank en USSN 60/363 124).

La frase «inhibidores de HMG-CoA reductasa» hace referencia a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa, según se usa en la presente memoria, incluye todas las lactonas y formas de ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, donde el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre), así como las formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas sales, ésteres, formas de ácido abierto y lactonas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La frase «región de secuencia altamente conservada» hace referencia a una secuencia de nucleótidos de una o más regiones en un gen diana que no varía de manera significativa de una generación a la otra o de un sistema biológico a otro.

La frase «secuencia homóloga», según se usa en la presente memoria, tiene el significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a una secuencia de nucleótidos que comparten una o más secuencias polinucleotídicas, tales como genes, transcritos génicos y/o polinucleótidos no codificantes. Por ejemplo, una secuencia homóloga puede ser una secuencia de nucleótidos que comparten dos o más genes que codifican proteínas relacionadas pero diferentes, tales como miembros diferentes de una familia génica, epítopos proteicos diferentes, isoformas proteicas diferentes o genes completamente divergentes. Una secuencia homóloga puede ser una secuencias de nucleótidos que comparten dos o más polinucleótidos no codificantes, tales como ADN o ARN no codificante, secuencias reguladoras, intrones y sitios de control o regulación de la transcripción. Las secuencias homólogas también pueden incluir regiones de secuencia compartidas por más de una secuencia polinucleotídica. El término «homología perfecta» (o «perfectamente homólogo/a»), según se usa en la presente memoria, hace referencia a la homología o «identidad» completa (100 %) entre una secuencia de referencia y una secuencia de ácido nucleico objeto. La homología no debe ser una identidad perfecta (100 %), sin embargo, se contemplan también secuencias parcialmente homólogas por y dentro del alcance de la presente invención (p. ej., al menos 95

%, 94 %, 93 %, 92 %, 91 %, 90 %, 89 %, 88 %, 87 %, 86 %, 85 %, 84 %, 83 %, 82 %, 81 %, 80 %, etc.). El porcentaje de homología es la cantidad de nucleótidos coincidentes entre dos secuencias dividida entre la longitud total que se compara, multiplicada por 100.

5 La frase «actividad de iARN mejorada» hace referencia a un aumento en la actividad de iARN medida *in vitro* y/o *in vivo*, donde la actividad de iARN es un reflejo de la capacidad del ANic para mediar la iARN y la estabilidad del ANic de la invención. En esta invención, el producto de estas actividades se puede aumentar *in vitro* y/o *in vivo* en comparación con un ANic todo de ARN o un ANic que contiene una pluralidad de ribonucleótidos. En algunos casos, la actividad o estabilidad de la molécula de ANic se puede reducir (es decir, a menos de diez veces), pero la actividad general de la molécula de ANic se potencia *in vitro* y/o *in vivo*.

10 El término «que incluye(n)» (y cualquier forma de este, tal como «incluye/n» e «incluido/a»), «que comprende(n)» (y cualquier forma de este, tal como «tiene» y «tienen») o «que contiene(n)» (y cualquier forma de este, tal como que «contiene» y «contienen») son inclusivos y abiertos y no excluyen elementos o pasos de métodos adicionales y no mencionados.

15 El término «inhibir», «disminuir» o «reducir», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término generalmente hace referencia a la reducción en la expresión del gen, o nivel de las moléculas de ARN o moléculas de ARN equivalentes que codifican una o más proteínas o subunidades proteicas, o actividad de una o más proteínas o subunidades proteicas, por debajo del observado en ausencia de la moléculas de ácido nucleico (p. ej., ANic) de la invención. La disminución se puede asociar también al silenciamiento postranscripcional, tal como escisión mediada por iARN o alteración en los patrones de metilación del ADN o la estructura de cromatina del ADN. La inhibición, disminución o reducción con una molécula de ANic puede ser en referencia a una molécula inactiva, una molécula atenuada, una molécula de ANic con una secuencia desordenada, o una molécula de ANic con mal apareamientos o, alternativamente, puede ser en referencia al sistema en ausencia del ácido nucleico.

25 La frase «inhibidores de la proliferación celular y la vía de señalización de la supervivencia» hace referencia a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores en la superficie celular y las cascadas de transducción de señal posteriores a dichos receptores superficiales.

30 El término «bloqueantes de integrina» hace referencia a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha\text{v}\beta_3$, a compuestos antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha\text{v}\beta_5$, a compuestos antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha\text{v}\beta_3$ y la

integrina $\alpha\text{v}\beta_5$, a compuestos antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la o las integrinas específicas expresadas en células endoteliales capilares. El término también hace referencia a antagonistas de las integrinas $\alpha\text{v}\beta_6$, $\alpha\text{v}\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también hace referencia a antagonistas de cualquiera combinación de integrinas $\alpha\text{v}\beta_3$, $\alpha\text{v}\beta_5$, $\alpha\text{v}\beta_6$, $\alpha\text{v}\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

35 El término «intermitente» o «intermitentemente», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a la detención e inicio periódico a intervalos regulares o irregulares.

40 Los términos «enlace entre nucleósidos» o «enlazador entre nucleósidos» o «enlace entre nucleótidos» o «enlazador entre nucleótidos» se utilizan en la presente memoria de manera intercambiable y hacen referencia a cualquier enlazador o enlace entre dos unidades nucleosídicas, tales como se conocen en la técnica, incluidos, por ejemplo, pero sin limitación, enlaces de fosfato, análogos de fosfato, fosfonato, guanidino, hidroxilo, hidroxilhidrazinilo, amida, carbamato, alquilo y alquilo sustituido. Los enlaces entre nucleósidos constituyen la estructura de una molécula de ácido nucleico.

45 El término «ligando» hace referencia a dichos compuestos y composiciones según se conocen generalmente en la técnica. Los ejemplos no limitantes de dichos ligandos se describen en la presente memoria, incluso en los documentos mencionados en la presente memoria. Una molécula de ANic de la invención se puede formular o administrar con cualquier ligando enlazado covalentemente, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica.

50 El término «nanopartícula lipídica» o «LNP» hace referencia a composiciones y formulaciones basadas en lípidos según se conocen generalmente en la técnica. Los ejemplos no limitantes de dichas LNP se describe en la presente memoria, incluso en los documentos mencionados específicamente en la presente memoria. Una molécula de ANic de la invención se puede formular o administrar con cualquier LNP, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica.

Los términos «mamífero» o «de mamífero», según se usa en la presente memoria, hacen referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente se refiere a cualquier especie de vertebrado de sangre caliente, tal como un ser humano, ratón, rata, perro, gato, hámster, conejillo de indias, conejo, ganado y similares.

5 La frase «inhalador dosificador» o MDI (por sus siglas en inglés) hace referencia a una unidad que comprende una lata, una cubierta fija que cubre la lata y una válvula dosificadora de formulación ubicada en la cubierta. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un pasaje cilíndrico o en forma de cono a través del cual se puede suministrar el medicamento desde el recipiente cargado a través de la válvula dosificadora a la nariz o boca de una paciente, tal como un accionador de boquilla.

10 El término «microARN» o «miARN», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a una molécula de ARN corta endógena que se encuentra en eucariontes que participa en la regulación génica basada en ARN. Un conjunto representativo de especies de miARN endógeno se describe en la base de datos de secuencias miRBase disponible al público, tal como se describe en Griffith-Jones et al., *Nucleic Acids Research*, 2004, 32:D109-D111 y Griffith-Jones et al., *Nucleic Acids Research*, 2006, 34:D 140-D144, a la que se puede acceder en la red de redes a través del sitio web de Wellcome Trust Sanger Institute. Cada miARN maduro es parcialmente complementario a una o más moléculas de ARN mensajero (ARNm) que también se denominan «dianas de miARN», para regular, de esta manera, la expresión de los genes asociados a las dianas de miARN.

20 El término «modular», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a cuando la expresión de un gen, o el nivel de una o más moléculas de ARN (codificantes o no codificantes) o la actividad de una o más moléculas de ARN o proteínas o subunidades proteicas, se aumenta o disminuye, de manera que la expresión, nivel o actividad sea mayor o menos que el observado en ausencia de la molécula que produce la modulación. Por ejemplo, el término «modular» en algunas realizaciones puede hacer referencia a la inhibición y en otras realizaciones puede hacer referencia a la potenciación o aumento, p. ej., de la expresión génica.

30 La frase «nucleótido modificado», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un nucleótido que contiene una modificación en la estructura química de la base, azúcar y/o fosfato del nucleótido no modificado (o natural) tal como se conoce generalmente en la técnica. Los ejemplos no limitantes de nucleótidos modificados se describen en la presente memoria y en la solicitud estadounidense n.º 12/064 014.

35 La frase «AINE que son inhibidores de COX-2 selectivos» a los efectos de la presente, hace referencia a AINE que tienen una especificidad para inhibir COX-2 con respecto a COX-1 de al menos 100 veces, según se mide por la relación de CI_{50} para COX-2 con respecto a la CI_{50} para COX-1 evaluada mediante ensayos celulares o microsómicos.

40 La frase «no apareado en sus bases» hace referencia a nucleótidos que no están apareados en sus bases entre la cadena codificante o región codificante y la cadena no codificante o región no codificante de una molécula de ANic bicatenaria; y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitaciones, mal apareamientos, prolongaciones, bucles monocatenarios, etc.

45 El término «no nucleótido» hace referencia a cualquier grupo o compuesto que se puede incorporar a una cadena de ácido nucleico en lugar de una o más unidades nucleotídicas, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, restos abásicos o cadenas de alquilo. El grupo o compuesto es «abásico» en que no contiene una base nucleotídica comúnmente reconocida tal como adenosina, guanina, citosina, uracilo o timina y, por lo tanto, carece de una nucleobase en la posición 1'.

50 El término «nucleótido» se utiliza tal como se reconoce generalmente en la técnica. Los nucleótidos generalmente comprenden una nucleobase, un azúcar y un enlace entre nucleósidos, p. ej., un fosfato. La base puede ser una base natural (estándar), bases modificadas o un análogo de base, según se conocen en la técnica. Dichas bases se ubican generalmente en la posición 1' de un resto de azúcar nucleotídico. Además, los nucleótidos pueden estar no modificados o modificados en el resto de azúcar, enlace entre nucleósidos y/o base, (también denominados análogos nucleotídicos, nucleótidos modificados, nucleótidos no naturales, nucleótidos no estándares y otros de forma intercambiable; véase, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 12/064 014.

55 El término «prolongación», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico bicatenarias de ejemplo, el término generalmente hace referencia a la porción terminal de una secuencia de nucleótidos que no está apareada en sus bases entre las dos cadenas de una molécula de ácido nucleico bicatenaria (véase, por ejemplo, las Figuras 5A-C). Las prolongaciones, cuando están presentes, están típicamente en el extremo 3' de una o ambas cadenas en una estructura doble de ANic.

El término «parenteral», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a métodos o técnicas para administrar una molécula, fármaco, agente o compuesto en una manera que no es a través del tracto digestivo, e incluye técnicas de inyección o infusión epicutánea, subcutánea, intravascular (p. ej., intravenosa), intramuscular o intratecal y similares.

- 5 La frase «diana de vía» hace referencia a cualquier diana que participa en las vías de expresión o actividad génica. Por ejemplo, cualquier diana dada puede tener dianas de vía relacionadas que incluyen genes anteriores, posterior o modificadores en una vía biológica. Estos genes diana de vía pueden proporcionar efectos adicionales o sinérgicos en el tratamiento de enfermedades, afecciones y rasgos en la presente memoria.

- 10 El término «fosforotioato» hace referencia a un enlace de fosfato entre nucleótidos que comprende uno o más átomos de azufre en lugar de un átomo de oxígeno. Por lo tanto, el término fosforotioato hace referencia a enlaces entre nucleótidos de fosforotioato y fosforoditioato.

- 15 El término «polímero» hace referencia a compuestos, composiciones y formulaciones poliméricas según se conocen generalmente en la técnica. Los ejemplos no limitantes de dichos polímeros, incluidos sistemas de suministro poliméricos se describen en la presente memoria, incluso en los documentos mencionados en la presente memoria. Una molécula de ANic de la invención se puede formular o administrar con cualquier polímero, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica.

- 20 El término «posición 1» hace referencia a la posición del primer nucleótido en el extremo de una cadena, p. ej., una cadena no codificante. Todas las posiciones mencionadas en la presente memoria son las posiciones de un nucleótido contando desde el extremo de una cadena, por ejemplo, las posiciones 1-3 desde el extremo 5' de la cadena no codificante, hacen referencia a los tres nucleótidos en las posiciones 1, 2 y 3 contando desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

El término «ribonucleótido», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un nucleótido con un grupo hidroxilo en la posición 2' de un resto de β -D-ribofuranosa.

- 25 El término «ARN», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. En general, el término ARN hace referencia a una molécula que comprende al menos un resto de ribofuranósido. El término puede incluir ARN bicatenario, ARN monocatenario, ARN aislado, tal como ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de modo recombinante, así como ARN alterado que difiere del ARN que se origina naturalmente por la adición, supresión, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Dichas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como a los extremos del ANic o internamente, por ejemplo, en una o más nucleótidos del ARN. Los nucleótidos en las moléculas de ARN de la presente invención también pueden comprender nucleótidos no estándares, tales como nucleótidos que no son de origen natural o nucleótidos o desoxinucleótidos sintetizados químicamente. Estos ARN alterados pueden denominarse análogos o análogos de ARN de origen natural.

- 35 La frase «interferencia por ARN» o el término «iARN» hacen referencia al proceso biológico de inhibir o disminuir la expresión génica en una célula, tal como se conocen generalmente en la técnica, y que está mediado por moléculas de ácido nucleico de interferencia cortas, véase, por ejemplo, Zamore and Haley, 2005, *Science*, 309, 1519-1524; Vaughn and Martienssen, 2005, *Science*, 309, 1525-1526; Zamore et al., 2000, *Cell*, 101, 25-33; Bass, 2001, *Nature*, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, *Nature*, 411, 494-498; and Kreutzer et al., la publicación PCT internacional n.º WO 00/44895; Zernicka-Goetz et al., la publicación PCT internacional n.º WO 01/36646; Fire, la publicación PCT internacional n.º WO 99/32619; Plaetinck et al., la publicación PCT internacional n.º WO 00/01846; Mello and Fire, la publicación PCT internacional n.º WO 01/29058; Deschamps-Depaillette, la publicación PCT internacional n.º WO 99/07409; y Li et al., la publicación PCT internacional n.º WO 00/44914; Allshire, 2002, *Science*, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, *Science*, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, *Science*, 297, 2215-2218; y Hall, et al., 2002, *Science*, 297, 2232-2237; Hutvagner and Zamore, 2002, *Science*, 297, 2056-60; McManus et al., 2002, *RNA*, 8, 842-850; Reinhart et al., 2002, *Gene. & Dev.*, 16, 1616-1626; y Reinhart & Bartel, 2002, *Science*, 297, 1831). Además, el término iARN pretende ser equivalente a otros términos utilizados para describir la interferencia por ARN específica para secuencia, tal como silenciamiento génico postranscripcional, inhibición de la traducción, inhibición de la transcripción o epigenética. Por ejemplo, las moléculas de ANic de la invención se pueden utilizar para silenciar de modo epigenético genes a nivel postranscripcional o a nivel pretranscripcional. En un ejemplo no limitante, la modulación epigenética de la expresión génica mediante moléculas de ANic de la invención puede resultar de la modificación mediada por ANic de la estructura de la cromatina o los patrones de metilación para alterar la expresión génica (véase, por ejemplo, Verdell et al., 2004, *Science*, 303, 672-676; Pal-Bhadra et al., 2004, *Science*, 303, 669-672; Allshire, 2002, *Science*, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, *Science*, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, *Science*, 297, 2215-2218; y Hall et al., 2002, *Science*, 297, 2232-2237). En otro ejemplo no limitante, la modulación de la expresión génica mediante moléculas de ANic de la invención puede resultar de la escisión mediada por ANic del ARN (ya sea ARN codificante o non-codificante) a través de RISC, o a través de la inhibición de la traducción, según se conoce en la técnica o la modulación puede resultar de la inhibición de la transcripción (véase, por ejemplo Janowski et al., 2005, *Nature Chemical Biology*, 1, 216-222).

La frase «inhibidor de iARN» hace referencia a cualquier molécula que puede disminuir, reducir o inhibir la función o actividad de interferencia por ARN en una célula u organismo. Una inhibidor de iARN puede disminuir, reducir o inhibir la iARN (p. ej., la escisión mediada por iARN de un polinucleótido diana, la inhibición de la traducción o el silenciamiento transcripcional) por la interacción con o al interferir en la función de cualquier componente de la vía de la iARN, incluidos componentes proteicos tales como RISC, o componentes de ácido nucleico tales como miARN o ARNic. Un inhibidor de iARN puede ser una molécula de ANic, una molécula no codificante, un aptámero o una molécula pequeña que interactúa con o interfiere en la función de RISC, un miARN o un ARNic o cualquier otro componente de la vía de iARN en una célula u organismo. Al inhibir la iARN (p. ej., escisión mediada por iARN de un polinucleótido diana, inhibición de la traducción o silenciamiento transcripcional), un inhibidor de iARN de la invención se puede utilizar para modular (p. ej., aumentar o disminuir) la expresión de un gen diana.

La frase «región codificante», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a las moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a una secuencia de nucleótidos de una molécula de ANic que tiene complementariedad con una región no codificante de la molécula de ANic. Además, la región codificante de una molécula de ANic puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene homología o identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico diana. En una realización, la región codificante de la molécula de ANic se denomina también cadena codificante o cadena pasajera.

Las frases «ácido nucleico de interferencia corto», «ANic», «ARN de interferencia corto», «ARNic», «molécula de ácido nucleico de interferencia corta», «molécula oligonucleotídica de interferencia corta», o «molécula de ácido nucleico de interferencia corta químicamente modificada» hacen referencia a cualquier molécula de ácido nucleico capaz de inhibir o disminuir la expresión génica o replicación vírica por la mediación de la interferencia por ARN («iARN») o el silenciamiento génico de una forma específica para secuencia. Estos términos pueden hacer referencia a moléculas de ácido nucleico individuales, a una pluralidad de dichas moléculas de ácido nucleico o a concentraciones de dichas cadenas codificante y no codificante autocomplementarias, en donde la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana o una porción de esta y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de esta. El ANic puede ser un polinucleótido con una estructura secundaria doble, doble asimétrica, de horquilla u horquilla asimétrica que tiene regiones codificante y no codificante autocomplementarias, en donde la región no codificante comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana aparte o una porción de esta y la región codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de esta. El ANic puede ser un polinucleótido monocatenario circular que tiene dos o más estructuras de bucle y un tallo que comprende regiones codificante y no codificante autocomplementarias, en donde la región no codificante comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana aparte o una porción de esta y la región codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de esta, y en donde el polinucleótido circular se puede procesar *in vivo* o *in vitro* para generar una molécula de ANic activa capaz de mediar la iARN. El ANic también puede comprender un polinucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana o una porción de esta (por ejemplo, cuando dicha molécula de ANic no requiere la presencia dentro de la molécula de ANic de una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de esta), en donde el polinucleótido monocatenario puede comprender, además, un grupo fosfato terminal, tal como 5'-fosfato (véase, por ejemplo, Martínez et al., 2002, Cell, 110, 563-574 y Schwarz et al., 2002, Molecular Cell, 10, 537-568), o 5',3'-difosfato.

El término «sujeto», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a un organismo al cual se pueden administrar las moléculas de ácido nucleico de la invención. Un sujeto puede ser un mamífero o células de mamífero, incluido un ser humano o células de un ser humano. El término también hace referencia a un organismo que es un donante o receptor de células explantadas o las propias células.

La frase «administración sistémica», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a la absorción o acumulación sistémica *in vivo* de fármacos en el torrente sanguíneo y la posterior distribución a todo el cuerpo.

El término «diana», según se usa en la presente memoria hace referencia a cualquier proteína, péptido o polipéptido, tal como codificado por cualquier gen en la base de datos Genbank, incluidos los descritos en la presente memoria y/o en la solicitud provisional de patente estadounidense n.º 60/363 124, la solicitud estadounidense n.º 10/923 536 y/o PCT/US03/05028, las cuales se mencionan todas a efectos de identificar dichas dianas. El término «diana» también hace referencia a uno o más genes, secuencias de ácido nucleico o secuencias polinucleotídicas diana que codifican cualquier proteína, péptido o polipéptido diana, tales como proteínas, péptidos o polipéptidos codificados por los genes en la base de datos Genbank o secuencias que tienen números de acceso en GenBank que se muestran en la presente memoria y/o en la solicitud provisional de patente estadounidense n.º

60/363 124, la solicitud estadounidense N.º 10/923 536 y/o PCT/US03/05028, las cuales se mencionan todas a efectos de identificar dichas dianas. La diana de interés puede incluir secuencias polinucleotídicas diana, tales como ADN diana o ARN diana. El término «diana» también pretende incluir otras secuencias, tales como isoformas que difieren, genes diana mutantes, variantes de empalme de polinucleótidos diana, polimorfismos diana y secuencias polinucleotídicas no codificantes (*p. ej.*, ARNnc, miARN, ARNtp) u otras reguladoras según se describen en la presente memoria. Por lo tanto, en diversas realizaciones de la invención, una molécula de ácido nucleico bicatenaria de la invención (*p. ej.*, ANic) que tiene complementariedad con un ARN diana se puede utilizar para inhibir o disminuir la actividad de miARN u otro ARNnc. En una realización, la inhibición de la actividad de miARN o ARNnc se puede utilizar para disminuir o inhibir la expresión génica (*p. ej.*, dianas génicas descritas en la presente memoria o conocidas de otra forma en la técnica) que depende de la actividad de miARN o ARNnc. En otra realización, la inhibición de la actividad de miARN o ARNnc mediante moléculas de ácido nucleico bicatenarias de la invención (*p. ej.*, ANic) que tienen complementariedad con el miARN o ARNnc se puede utilizar para aumentar o promover la expresión génica diana (*p. ej.*, dianas génicas descritas en la presente memoria o conocidas de otra forma en la técnica) donde la expresión de dichos genes se disminuye, suprime o silencia mediante el miARN o ARNnc. Dicho aumento de la expresión génica se puede utilizar para tratar enfermedades o afecciones asociadas con una pérdida de la función o haploinsuficiencia, según se conocen generalmente en la técnica.

La frase «sitio diana», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a una secuencia dentro de la molécula de ácido nucleico diana, (*p. ej.*, ARN) que es la «diana», *p. ej.*, para la escisión mediada por una construcción de ANic, que contiene secuencias dentro de su región no codificante que son complementarias a la secuencia diana.

La frase «cantidad terapéuticamente eficaz», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término generalmente hace referencia a la cantidad de compuesto o composición que provocará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario. Por ejemplo, si un tratamiento clínico dado se considera eficaz cuando existe una reducción de al menos 25 % en un parámetro medible asociado a la enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para provocar la reducción de al menos 25 % en dicho parámetro.

La frase «base universal», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término base universal generalmente hace referencia a análogos de bases nucleotídicas que forman pares de bases con cada una de las bases de ADN/ARN naturales con escasa o ninguna discriminación entre ellas. Los ejemplos no limitantes de bases universales incluyen C-fenilo, C-naftilo, otros derivados aromáticos, inosina, carboxamidas de azol y derivados de nitroazol tales como 3-nitropirrolo, 4-nitroindol, 5-nitroindol, y 6-nitroindol según se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Loakes, 2001, *Nucleic Acids Research*, 29, 2437-2447).

El término «aumentar», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. Con referencia a moléculas de ácido nucleico de ejemplo de la invención, el término hace referencia a un aumento en la expresión de un gen, o nivel de las moléculas de ARN o moléculas de ARN equivalentes que codifican una o más proteínas o subunidades proteicas, o actividad de uno o más ARN, proteínas o subunidades proteicas, por encima del observado en ausencia de la moléculas de ácido nucleico (*p. ej.*, ANic) de la invención. En determinados casos, el aumento o promoción de la expresión génica con una molécula de ANic está por encima del nivel observado en presencia de una molécula inactivo o atenuada. En otros casos, el aumento o promoción de la expresión génica con moléculas de ANic está por encima del nivel observado en presencia de, por ejemplo, una molécula de ANic con secuencia desordenada o con mal apareamientos. En otros casos adicionales, el aumento o la promoción de la expresión génica con una molécula de ácido nucleico de la presente invención es mayor en presencia de la molécula de ácido nucleico que en su ausencia. En algunos casos, el aumento o la promoción de la expresión génica se asocia con la inhibición del silenciamiento génico mediado por ARN, tal como la escisión o silenciamiento mediado por iARN de una diana de ARN codificante o non-codificante que disminuye, inhibe o silencia la expresión del gen de interés que se aumentará. La disminución de la expresión génica se puede inducir, por ejemplo, mediante un ARN codificante o su proteína codificada, tal como a través de retroalimentación negativa o efectos antagónicos. La disminución de la expresión génica se puede inducir, por ejemplo, mediante un ARN no codificante que tiene control regulador sobre un gen de interés, por ejemplo, al silenciar la expresión del gen a través de la inhibición de la traducción, la estructura de la cromatina, la metilación, la escisión de ARN mediada por RISC o la inhibición de la traducción. De este modo, se puede utilizar la inhibición o disminución de las dianas que disminuyen, suprimen o silencian un gen de interés para aumentar la expresión del gen de interés para su uso terapéutico.

El término «vector», según se usa en la presente memoria, hace referencia a su significado generalmente aceptado en la técnica. El término vector generalmente hace referencia a cualquier sistema o técnica de expresión basado en ácido nucleico y/o virus utilizado para suministrar una o más moléculas de ácido nucleico.

B. Moléculas de ANic de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden ANic que tienen especificidad de diana que se pueden utilizar para tratar enfermedades y afecciones en la presente memoria o conocidos de otra forma en la técnica que se asocian a la expresión génica. En aspectos y realizaciones específicas de la invención, las moléculas de ácido nucleico de la invención comprenden al menos una secuencia de 15 nucleótidos de la secuencia diana y/o comprenden una secuencia de nucleótidos de al menos 15 nucleótidos complementarios a la secuencia diana). Los ANic se pueden proporcionar en diversas formas. Por ejemplo, el ANic se puede aislar como uno o más compuestos de ANic o puede estar en forma de un casete de transcripción en un plásmido de ADN. El ANic también se puede sintetizar químicamente y puede incluir modificaciones como se muestran, por ejemplo, pero sin limitación, en la Tabla 1 y la Tabla 8. Los ANic se pueden administrar solos o coadministrar con otras moléculas de ANic o con agentes convencionales para tratar una enfermedad o afección relacionada con un gen, según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica.

Las moléculas de ANic de la invención se pueden utilizar para mediar el silenciamiento génico a través de la interacción con transcritos de ARN o alternativamente mediante la interacción con secuencias génicas específicas, en donde dicha interacción resulta en la modulación del silenciamiento génico a nivel transcripcional o a nivel postranscripcional tal como, por ejemplo, pero sin limitarse a, iARN o a través de procesos celulares que modulan la estructura de la cromatina o los patrones de metilación de la diana y evitan la transcripción del gen diana, donde la secuencia de nucleótidos de la diana media, de este modo, el silenciamiento. Más específicamente, la diana es cualquier secuencia de referencia de Genbank tal como se conoce actualmente en la técnica.

En un aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico de interferencia cortas (ANic) para inhibir la expresión del gen diana en una célula o mamífero. La cadena no codificante es complementaria a al menos una parte de un ARNm formado en la expresión del gen HBV. La cadena codificante comprende una región que es complementaria a la cadena no codificante. Uno o más nucleótidos de los ANic de la invención están opcionalmente modificados.

Las moléculas de ARN bicatenarias de la invención pueden comprender dos cadenas distintas y separadas que pueden ser simétricas o asimétricas y son complementarias, es decir, dos moléculas de ARN monocatenarias, o pueden comprender una molécula monocatenaria en la que dos porciones complementarias, *p. ej.*, un región codificante y una región no codificante se aparean en sus bases, y están enlazadas covalentemente mediante una o más áreas de «horquilla» monocatenarias (*es decir*, bucles) que resultan en, por ejemplo, un polinucleótido de horquilla corto monocatenario o un polinucleótido monocatenario circular.

El enlazador puede ser un enlazador polinucleotídico o un enlazador no nucleotídico. En algunas realizaciones, el enlazador es un enlazador no nucleotídico. En algunas realizaciones, una molécula de ANic de horquilla o circular de la invención contiene uno o más motivos de bucle, en donde al menos una de las porciones de bucle de la molécula de ANic es biodegradable. Por ejemplo, se diseña una molécula de ANic de horquilla monocatenaria de manera que la degradación de la porción de bucle de la molécula de ANic *in vivo* pueda generar una molécula de ANic bicatenaria con prolongaciones en la porción terminal en 3', tal como prolongaciones nucleotídicas en la porción terminal en 3' que comprenden 1, 2, 3 o 4 nucleótidos. O alternativamente, se diseña una molécula de ANic circular de la invención de manera que la degradación de la porción de bucle de la molécula de ANic *in vivo* pueda generar una molécula de ANic bicatenaria con prolongaciones en la porción terminal en 3', tal como prolongaciones nucleotídicas en la porción terminal en 3' que comprenden 2 nucleótidos.

En algunas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención tienen una complementariedad perfecta entre la cadena codificante o región codificante y la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ANic. En otras o en las mismas realizaciones, la cadena no codificante de las moléculas de ANic de la invención es perfectamente complementaria a una molécula de ácido nucleico diana correspondiente.

En otras realizaciones adicionales, las moléculas de ANic de la invención tienen una complementariedad parcial (*es decir*, menor que 100 % de complementariedad) entre la cadena codificante o región codificante y la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ANic o entre la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ANic y una molécula de ácido nucleico diana correspondiente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico bicatenarias de la invención tienen entre alrededor de 15 a alrededor de 30 (*p. ej.*, alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) nucleótidos en una cadena que son complementarios a los nucleótidos de la otra cadena. En otras realizaciones, las moléculas tienen entre alrededor de 15 a alrededor de 30 (*p. ej.*, alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) nucleótidos en la región codificante que son complementarios a los nucleótidos de la región no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria. En determinadas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico bicatenarias de la invención tienen entre alrededor de 15 a alrededor de 30 (*p. ej.*, alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) nucleótidos en una cadena no codificante que son complementarios a una secuencia de nucleótidos de su molécula de ácido nucleico diana correspondiente.

En otras realizaciones, la molécula de ANic puede contener una o más supresiones, sustituciones, mal apareamientos y/o adiciones de nucleótidos; siempre que, sin embargo, la molécula de ANic mantenga su actividad, por ejemplo, para mediar la iARN. En un ejemplo no limitante, la supresión, sustitución, mal apareamiento y/o adición puede resultar en un bucle o protuberancia, o alternativamente una fluctuación u otro par de bases

- alternativo (distinto de Watson-Crick). Por lo tanto, en algunas realizaciones, por ejemplo, las moléculas de ácido nucleico bicatenarias de la invención tienen 1 o más (*p. ej.*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos, en una cadena o región que son mal apareamientos o que no están apareados en sus bases con otra cadena o región. En otras realizaciones, las moléculas de ácido nucleico bicatenarias de la invención tienen 1 o más (*p. ej.*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos en cada cadena o región que son mal apareamientos o que no están apareados en sus bases con otra cadena o región. En una realización preferida, el ANic de la invención contiene no más de 3 mal apareamientos. Si la cadena no codificante del ANic contiene mal apareamientos con respecto a una secuencia diana, es preferible que el área del mal apareamiento no esté localizada en el centro de la región de complementariedad.
- En otras realizaciones, la molécula de ANic puede contener una o más supresiones, sustituciones, mal apareamientos y/o adiciones de nucleótidos con respecto a una secuencia siempre que, sin embargo, la molécula de ANic mantenga su actividad, por ejemplo, para mediar la iARN. En un ejemplo no limitante, la supresión, sustitución, mal apareamiento y/o adición puede resultar en un bucle o protuberancia, o alternativamente una fluctuación u otro par de bases alternativo (distinto de Watson-Crick).
- La invención también comprende moléculas de ácido nucleico bicatenarias (ANic) según se describieron de otra forma anteriormente en la presente memoria, en las que la primera cadena y la segunda cadena son complementarias entre sí y en las que al menos una cadena se puede hibridar con la secuencia polinucleotídica de una secuencia diana en condiciones de rigurosidad alta, y en las que cualquiera de los nucleótidos está no modificados o químicamente modificados.
- Las técnicas de hibridación son conocidas para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Las condiciones de hibridación rigurosas preferidas incluyen incubación durante toda la noche a 42 °C en una disolución que comprende: formamida al 50% alrededor de, 5x de SSC (150mM de NaCl, 15mM citrato trisódico), 50 mM de fosfato de sodio (pH 7,6), 5x de disolución de Denhardt, sulfato de dextrano al 10 % y 20 microgramos/ml de ADN de espera de salmón desnaturalizado, cizallado; y posteriormente lavado de los filtros en 0,1x de SSC a alrededor de 65 °C.
- En algunas realizaciones, la primera cadena tiene alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos que son complementarios a los nucleótidos de la otra cadena y al menos una cadena se puede hibridar con la secuencia diana tal como un gen en la base de datos GenBank. En una realización más preferida, la primera cadena tiene alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos que son complementarios a los nucleótidos de la otra cadena y al menos una cadena se puede hibridar con el complemento de una secuencia diana en condiciones de rigurosidad alta; y en donde cualquiera de los nucleótidos está no modificado o químicamente modificado excepto que en las posiciones 1-3 del extremo 5' de la cadena no codificante están modificadas.
- En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención comprenden prolongaciones de alrededor de 1 a alrededor de 4 (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3 o 4) nucleótidos. Los nucleótidos en las prolongaciones pueden ser nucleótidos iguales o diferentes. En algunas realizaciones, las prolongaciones se producen en el extremo 3' en una o ambas cadenas de la molécula de ácido nucleico bicatenaria. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico bicatenaria de la invención puede comprender una prolongación nucleotídica o no nucleotídica en el extremo 3' de la cadena/región no codificante, el extremo 3' de la cadena/región codificante o tanto en la cadena/región no codificante como en la cadena/región codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria.
- En algunas realizaciones, los nucleótidos que comprenden la porción de prolongación de una molécula de ANic de la invención comprenden secuencias basadas en la secuencia polinucleotídica diana en la que los nucleótidos que comprenden la porción de prolongación de la cadena/región no codificante de una molécula de ANic de la invención pueden ser complementarios a nucleótidos en la secuencia polinucleotídica diana y/o los nucleótidos que comprenden la porción de prolongación de la cadena/región codificante de una molécula de ANic de la invención pueden comprender los nucleótidos en la secuencia polinucleotídica diana. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la prolongación comprende una prolongación de dos nucleótidos que es complementaria a una porción de la secuencia polinucleotídica diana. En otras realizaciones, sin embargo, la prolongación comprende una prolongación de dos nucleótidos que no es complementaria a una porción de la secuencia polinucleotídica diana. En determinadas realizaciones, la prolongación comprende una prolongación 3'-UU que no es complementaria a una porción de la secuencia polinucleotídica diana. En otras realizaciones, la prolongación comprende una prolongación UU en el extremo 3' de la cadena no codificante y una prolongación TT en el extremo 3' de la cadena codificante. En otras realizaciones, la prolongación comprende nucleótidos según se describen en los ejemplos, tablas y figuras en la presente memoria.
- En cualquiera de las realizaciones de las moléculas de ANic descritas en la presente memoria que tienen prolongaciones nucleotídicas en la porción terminal en 3', las prolongaciones están opcionalmente modificadas químicamente en una o más posiciones de azúcar, base o estructura del ácido nucleico. Los ejemplos representativos, pero no limitantes de nucleótidos modificados en la porción de prolongación de una molécula de ácido nucleico bicatenaria (ANic) de la invención incluyen: nucleótidos 2'-O-alquilo (*p. ej.*, 2'-O-metilo), 2'-desoxi, 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-desoxi-2'-fluoroarabino (FANA), 4'-tio, 2'-O-trifluorometilo, 2'-O-etil-trifluorometoxi, 2'-O-difluorometoxi-etoxi, de base universal, acíclicos o 5-C-metilo. En realizaciones más preferidas, los nucleótidos de

prolongación son cada uno independientemente, un nucleótido 2'-O-alquilo, un nucleótido 2'-O-metilo, un nucleótido 2'-desoxi-2-fluoro o un ribonucleótido 2'-desoxi. En algunos casos los nucleótidos de prolongación están enlazados mediante uno o más enlaces de fosforotioato.

5 En otras realizaciones adicionales, las moléculas de ANic de la invención comprenden moléculas de ácido nucleico de estructura doble con extremos romos (*es decir*, sin prolongaciones nucleotídicas), donde ambos extremos son romos o, alternativamente, donde uno de los extremos es romo. En algunas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención pueden comprender un extremo romo, por ejemplo, en donde el extremo 5' de la cadena no codificante y el extremo 3' de la cadena codificante no tienen ningún nucleótido de prolongación. En otro ejemplo, la molécula de ANic comprende un extremo romo, por ejemplo, en donde el extremo 3' de la cadena no codificante y el extremo 10 5' de la cadena codificante no tienen ningún nucleótido de prolongación. En otras realizaciones, las moléculas de ANic de la invención comprenden dos extremos romo, por ejemplo, en donde el extremo 3' de la cadena no codificante y el extremo 5' de la cadena codificante, así como el extremo 5' de la cadena no codificante y el extremo 3' de la cadena codificante no tienen ningún nucleótido de prolongación.

15 En cualquiera de las realizaciones o aspectos de las moléculas de ANic de la invención, la cadena codificante y/o la cadena no codificante pueden tener además un casquete, tal como se describió en la presente memoria o se conoce en la técnica, en el extremo 3', el extremo 5' o tanto el extremo 3' como el 5' de la cadena codificante y/o la cadena no codificante. O como en el caso de una molécula de ANic de horquilla, el casquete puede estar en uno o ambos de los nucleótidos terminales del polinucleótido. En algunas realizaciones, el casquete está en uno o ambos de los extremos de la cadena codificante de una molécula de ANic bicatenaria. En otra realización, el casquete está en el extremo 3' de la cadena no codificante (guía). En realizaciones preferidas, el casquete está en el extremo de la 3' 20 cadena codificante y en el extremo 5' de la cadena codificante.

Los ejemplos representativos, pero no limitantes de dichos casquetes terminales incluyen un nucleótido abásico invertido, un nucleótido abásico desoxi invertido, un resto nucleotídico invertido, un grupo que se muestra en la Figura 6 o la Figura 10, una modificación de glicerilo, un grupo alquilo o cicloalquilo, un heterociclo, o cualquier otro casquete tal como se conoce generalmente en la técnica. 25

Cualquiera de las realizaciones de las moléculas de ANic de la invención puede tener extremos con fosfato en 5'. En algunas realizaciones, las moléculas de ANic carecen de fosfatos terminales.

Cualquier molécula de ANic o construcción de la invención puede comprender una o más modificaciones químicas. Las modificaciones se pueden utilizar para mejorar las características *in vitro* o *in vivo* tales como la estabilidad, actividad, toxicidad, respuesta inmunitaria (*p. ej.*, prevenir la estimulación de una respuesta de interferón, un 30 respuesta de citocina inflamatoria o proinflamatoria o una respuesta de receptor similar a Toll (TIF)) y/o biodisponibilidad.

Los solicitantes describen en la presente memoria moléculas de ANic químicamente modificadas con actividad de iARN y/o estabilidad mejorada en comparación con las correspondiente moléculas de ANic no modificadas. Diversos motivos de ANic modificados químicamente descritos en la presente memoria proporcionan la capacidad de 35 mantener la actividad de iARN que es sustancialmente similar al ARNic activo no modificado o mínimamente modificado (véase, por ejemplo, Elbashir et al., 2001, EMBO J., 20:6877-6888) mientras que al mismo tiempo se proporciona resistencia a nucleasas y propiedades farmacocinéticas adecuadas para use en aplicaciones terapéuticas.

40 En diversas realizaciones, las moléculas de ANic descritas en la presente memoria comprenden modificaciones donde cualesquiera (*p. ej.*, uno o más o todos) nucleótidos presentes en la cadena codificante y/o no codificante son nucleótidos modificados (*p. ej.*, en donde un nucleótido está modificado, algunos nucleótidos (*es decir*, una pluralidad o más de uno) están modificados o todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas 45 realizaciones, las moléculas de ANic descritas en la presente memoria están parcialmente modificadas (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 nucleótidos están modificados) con modificaciones químicas. En algunas realizaciones, una molécula de ANic descrita en la presente memoria comprende al menos alrededor de 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 nucleótidos que son nucleótidos modificados. En otras 50 realizaciones, las moléculas de ANic descritas en la presente memoria están completamente modificadas (*p. ej.*, 100 % modificadas) con modificaciones químicas, *es decir*, la molécula de ANic no contienen ningún ribonucleótido. En algunas de las realizaciones, uno o más de los nucleótidos en la cadena codificante de las moléculas de ANic descritas en la presente memoria están modificados. En las mismas u otras realizaciones, uno o más de los nucleótidos en la cadena no codificante de las moléculas de ANic descritas en la presente memoria están 55 modificados.

La modificación química dentro de una única molécula de ANic puede ser igual o diferente. En algunas realizaciones, al menos una cadena tiene al menos una modificación química. En otras realizaciones, cada cadena tiene al menos una modificación química, que puede ser igual o diferente, tal como modificaciones de azúcar, base o

estructura (es decir, enlace entre nucleótidos). En otras realizaciones, las moléculas de ANic descritas en la presente memoria contienen al menos 2, 3, 4, 5 o más modificaciones químicas diferentes.

5 Los ejemplos no limitantes de modificaciones químicas que son adecuadas para uso en la presente invención se describen en las solicitudes de patente estadounidenses núms. 10/444 853; 10/981 966; 12/064 014 y en las referencias mencionadas en estas e incluyen modificaciones no nucleotídicas de azúcar, base y fosfato y/o cualquier combinación de estas.

En determinadas realizaciones específicas descritas en la presente memoria, al menos un nucleótido modificado es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido 2'-desoxi, un nucleótido 2'-O-alquilo (p. ej., 2'-O-metilo) o un nucleótido de ácido nucleico bloqueado (LNA) tal como se reconoce generalmente en la técnica.

10 En otra realización adicional de la invención, al menos un nucleótido tiene una configuración de hélice similar a ribo, Northern o forma A (véase, p. ej., Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag ed., 1984). Los ejemplos no limitantes de nucleótidos que tienen una configuración Northern incluyen nucleótidos de ácido nucleico bloqueado (LNA) (p. ej., nucleótidos 2'-O, 4'-C-metileno-(D-ribofuranosil)); nucleótidos 2'-metoxietoxi (MOE);
 15 nucleótidos 2'-metilo-tio-etilo; nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro; nucleótidos 2'-desoxi-2'-cloro; nucleótidos 2'-azido; nucleótidos 2'-O-trifluorometilo; nucleótidos 2'-O-etil-trifluorometoxi; nucleótidos 2'-O-difluorometoxi-etoxi; nucleótidos 4'-tio y nucleótidos 2'-O-metilo.

En diversas realizaciones, una mayoría (p. ej., más del 50 %) de los nucleótidos de pirimidina presentes en la molécula de ANic bicatenaria comprende una modificación de azúcar. En algunas de las mismas y/u otras
 20 realizaciones, una mayoría (p. ej., más del 50 %) de los nucleótidos de purina presentes en la molécula de ANic bicatenaria comprende una modificación de azúcar.

En algunas realizaciones, los nucleótidos de pirimidina en la cadena no codificante son nucleótidos de pirimidina 2'-O-metilo o 2'-desoxi-2'-fluoro y los nucleótidos de purina presentes en la cadena no codificante son nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-desoxi. En otras realizaciones, los nucleótidos de pirimidina en la cadena codificante son
 25 nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro y los nucleótidos de purina presentes en la cadena codificante son nucleótidos de purina 2'-O-metilo o 2'-desoxi.

En determinadas realizaciones descritas en la presente memoria, todos los nucleótidos de pirimidina en la región complementaria de la cadena codificante son nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro. En determinadas realizaciones, todos los nucleótidos de pirimidina en la región complementaria de la cadena no codificante son
 30 nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro. En determinadas realizaciones, todos los nucleótidos de purina en la región complementaria de la cadena codificante son nucleótidos de purina 2'-desoxi. En determinadas realizaciones, todas las purinas en la región complementaria de la cadena no codificante son nucleótidos de purina 2'-O-metilo. En determinadas realizaciones, todos los nucleótidos de pirimidina en la regiones complementarias de la cadena codificante son nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro; todos los nucleótidos de pirimidina en la región complementaria de la cadena no codificante son nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro; todos los nucleótidos
 35 de purina en región complementaria en la cadena codificante son nucleótidos de purina 2'-desoxi y todas las purinas en la región complementaria en la cadena no codificante son nucleótidos de purina 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro. En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos de pirimidina 2'-O-metilo. En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de
 40 purina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina 2'-desoxi-2'-fluoro. En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de purina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina 2'-O-metilo y al menos 5 o más de los nucleótidos de purina son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro. En algunas realizaciones, al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos 2'-O-metilo y al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de los nucleótidos de purina son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro. En algunas realizaciones, al menos 5 o más nucleótidos de purina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina
 45 2'-desoxi-2'-fluoro.

En determinadas realizaciones, las purinas y pirimidinas están modificadas de manera diferencial en la posición de azúcar 2' (es decir, al menos una purina tiene una modificación diferente de al menos una pirimidina en la misma o
 50 una cadena diferente en la posición de azúcar 2'). Por ejemplo, en algunos casos, al menos 5 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos de pirimidina 2'-desoxi-2'-fluoro y al menos 5 o más nucleótidos de purina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina 2'-O-metilo. En otros casos, al menos 5 o más nucleótidos de pirimidina en una o ambas cadenas son nucleótidos de pirimidina 2'-O-metilo y al menos 5 o más nucleótidos de purina en una o ambas cadenas son nucleótidos de purina 2'-desoxi-2'-fluoro.

55 Los ejemplos no limitantes adicionales de cadenas codificantes y no codificantes de dichas moléculas de ANic que tienen diversas modificaciones se muestran en las Figuras 2-4 y la Tabla 8.

Cualquiera de las modificaciones descritas anteriormente, o combinaciones de estas, incluidas aquellas en las referencias mencionadas, se puede aplicar a cualquiera de las moléculas de ANic descritas en la presente memoria.

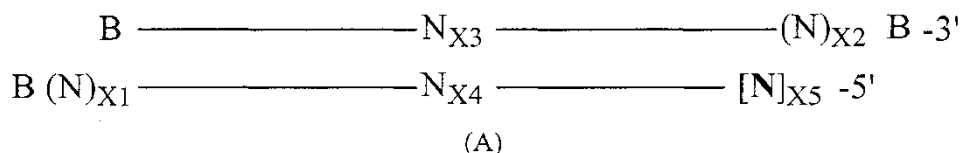
5 Las moléculas de ANic modificadas descritas en la presente memoria pueden comprender modificaciones en diversas ubicaciones dentro de la molécula de ANic. En algunas realizaciones, la molécula de ANic bicatenaria descrita en la presente memoria comprende nucleótidos modificados en posiciones de bases apareadas internas dentro de la estructura doble de ANic. En otras realizaciones, una molécula de ANic bicatenaria descrita en la presente memoria comprende nucleótidos modificados en bases no apareadas o regiones de prolongación de la molécula de ANic. En otras realizaciones adicionales, una molécula de ANic bicatenaria descrita en la presente memoria comprende nucleótidos modificados en posiciones terminales de la molécula de ANic. Por ejemplo, dichas regiones terminales incluyen la posición en 3' y/o la posición en 5' de la cadena o región codificante y/o no codificante de la molécula de ANic. Además, cualquiera de las moléculas de ANic modificadas descritas en la presente memoria puede tener una modificación en una o ambas cadenas oligonucleotídicas de la estructura doble de ANic, por ejemplo, en la cadena codificante, la cadena no codificante, o ambas cadenas. Asimismo, en relación con las modificaciones químicas de las moléculas de ANic descritas en la presente memoria, cada cadena de las moléculas de ANic bicatenarias descritas en la presente memoria puede tener una o más modificaciones químicas, de manera que cada cadena comprende un motivo diferente de modificaciones químicas.

10 En determinadas realizaciones, cada cadena de una molécula de ANic bicatenaria descrita en la presente memoria comprende un motivo diferente de modificaciones químicas, tal como cualquier química de modificación Estab descrita en la presente memoria (véase la Tabla 8) o cualquier combinación de estas, es decir, diferentes combinaciones de cadenas codificante y no codificante con química de estabilización (Estab). Además, los ejemplos no limitantes de esquemas de modificación que podrían dar lugar a diferentes motivos de modificaciones se muestran en la Tabla 8. Las químicas de estabilización mencionadas en la Tabla 8 como Estab, se pueden combinar el cualquier combinación de químicas codificante/no codificante, tal como Estab 7/8, Estab 7/11, Estab 8/8, Estab 18/8, Estab 18/11, Estab 12/13, Estab 7/13, Estab 18/13, Estab 7/19, Estab 8/19, Estab 18/19, Estab 7/20, Estab 8/20, Estab 18/20, Estab 7/32, Estab 8/32 o Estab 18/32 o cualquier otra combinación de químicas de estabilización.

En cualquier de los ANic de la invención, uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) nucleótidos en el extremo 5' de la cadena guía o región guía (también conocida como cadena no codificante o región no codificante) de la molécula de ANic son ribonucleótidos.

30 Cualquiera de las modificaciones descritas anteriormente, o combinaciones de estas, incluidas aquellas en las referencias mencionadas, se puede aplicar a cualquiera de estas realizaciones.

En la presente se describen moléculas de ANic bicatenarias que modulan la expresión de un gen diana a través de interferencia de ARN, en donde la molécula tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la estructura representada por la fórmula (A):



35 en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante;

40 cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un no nucleótido;

cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente;

(N) representa nucleótidos de prolongación, donde cada uno está independientemente no modificado o modificado químicamente;

[N] representa nucleótidos en la posición terminal en 5' de la cadena no codificante;

45 X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4;

X3 es un número entero de 15 a 30;

X4 es un número entero de 12 a 27; y

X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30.

Cualquiera de las modificaciones descritas anteriormente, o combinaciones de estas, incluidas aquellas en las referencias mencionadas, se puede aplicar a cualquiera de estas realizaciones.

En determinadas realizaciones, los nucleótidos de la secuencia de cadena no codificante que tienen al menos 15 nucleótidos complementarios a una secuencia diana forman un tramo contiguo de nucleótidos.

- 5 En algunas realizaciones, la molécula de ANic de fórmula A puede contener una o más supresiones, sustituciones, mal apareamientos y/o adiciones de nucleótidos con respecto a una secuencia de cadena no codificante que tiene al menos 15 nucleótidos complementarios a una secuencia diana siempre que, sin embargo, la molécula de ANic mantenga su actividad, por ejemplo, para mediar la iARN. En un ejemplo no limitante, la supresión, sustitución, mal apareamiento y/o adición puede resultar en un bucle o protuberancia, o alternativamente una fluctuación u otro par de bases alternativo (distinto de Watson-Crick).

En la presente se describe un ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenario de fórmula (A); en el que

uno o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x4} son independientemente nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro, nucleótidos 2'-O-alquilo, nucleótidos 2'-desoxi, ribonucleótidos o cualquier combinación de estos;

- 15 uno o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x4} son independientemente nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro, nucleótidos 2'-O-alquilo, nucleótidos 2'-desoxi, ribonucleótidos o cualquier combinación de estos;

uno o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x3} son independientemente nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro, nucleótidos 2'-O-alquilo, nucleótidos 2'-desoxi, ribonucleótidos o cualquier combinación de estos;

uno o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x3} son independientemente nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro, nucleótidos 2'-O-alquilo, nucleótidos 2'-desoxi, ribonucleótidos o cualquier combinación de estos; y

- 20 el o los nucleótidos en la posición [N] son ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-alquilo, nucleótidos 2'-halo o cualquier combinación de estos independientemente de su contenido de purina o pirimidina.

En la presente se describe una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria de fórmula (A); en la que

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x4} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro;

- 25 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x4} son nucleótidos 2'-O-alquilo;

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x3} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro; y

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x3} son nucleótidos 2'-desoxi.

En la presente se describe una molécula de ANic ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria de fórmula (A); en la que

- 30 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x4} son nucleótidos 2'-O-alquilo;

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x4} son ribonucleótidos;

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x3} son nucleótidos 2'-O-alquilo; y

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x3} son ribonucleótidos.

- 35 En la presente se describe una molécula de ANic ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria de fórmula (A); en la que

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x4} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro;

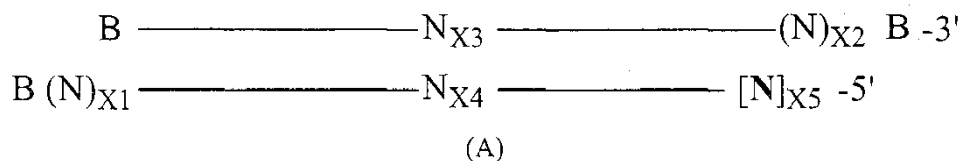
5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x4} son nucleótidos 2'-O-alquilo;

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{x3} son nucleótidos 2'-O-alquilo; y

5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nucleótidos de purina en las posiciones N_{x3} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro.

- 40 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, los nucleótidos [N] comprenden ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluro, nucleótidos 2'-O-alquilo o cualquier combinación de estos. En otras realizaciones, una o más, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de nucleótido [N] comprenden opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, los nucleótidos [N] son ribonucleótidos. En otras realizaciones, una o más, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de ribonucleótido [N] comprenden opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 5 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, los nucleótidos [N] son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro. En otras realizaciones, una o más, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro [N] comprenden opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 10 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, los nucleótidos [N] son nucleótidos 2'-desoxi. En otras realizaciones, una o más, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de nucleótido 2'-desoxi [N] comprenden opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, los nucleótidos [N] son nucleótidos 2'-O-alquilo. En otras realizaciones, una o más, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de nucleótido 2'-O-alquilo [N] comprenden opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 15 Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- cada N1, N2 y N3 es un ribonucleótido; o
- cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
- cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
- 20 cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 25 N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 30 N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 35 N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-alquilo; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descrito en la presente memoria, en determinadas realizaciones, $X5 = 3$, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 40 N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; y
- cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- En la presente se describen moléculas de ANic bicatenarias que modulan la expresión de un gen diana a través de interferencia de ARN, en donde la molécula tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la estructura representada por la fórmula (A):
- 45



5 en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante; cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un no nucleótido; cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente; (N) representa nucleótidos de prolongación, cada uno de estos está independientemente no modificado o químicamente modificado; [N] representa nucleótidos en el extremo 5' de la cadena no codificante; X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 12 a 27; y X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30; y en la que

- 10 (a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-O-alquilo;
- (b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-halo;
- (c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-O-alquilo;
- 15 (d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-halo; y
- (e) el o los nucleótidos en la posición [N] son cualquier combinación de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-alquilo o nucleótidos 2'-halo;
- (f) el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro independientemente de si es de purina o pirimidina; y
- 20 (g) los nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que
- i) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
- ii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
- iii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; o
- 25 iv) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; o
- v) N1, N2 y N3 son todos ribonucleótidos que tienen enlaces entre nucleótidos de fosforotioato.

Con respecto a cualquier ANic que tiene la fórmula (A) descritos en la presente memoria, en la presente se describe una molécula de ANic ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria de fórmula (A) que comprende, además, uno o más enlaces entre nucleótidos de fosforotioato en cualquier posición N_{X1} , N_{X2} , N_{X3} , N_{X4} o N_{X5} , o cualquier combinación de estos.

En algunas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden un grupo fosfato terminal en el extremo 5' de la cadena no codificante o región no codificante de la molécula de ácido nucleico.

En diversas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X5} = 0, 1, 2$ o 3 ; cada X1 y $\text{X2} = 1$ o 2 ; $\text{X3} = 18, 19, 20, 21, 22$ o 23 , y $\text{X4} = 17, 18, 19, 20, 21, 22$ o 23 .

35 En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X5} = 3$. En otras realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X5} = 0$.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X1} = 2$ y $\text{X2} = 2$.

En diversas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X5} = 0, \text{X1} = 2$ y $\text{X2} = 2$. En otras realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden $\text{X5} = 3, \text{X1} = 2$ y $\text{X2} = 2$.

40 En una realización específica, una molécula de ANic que tiene la fórmula A comprende $\text{X5} = 3$; cada X1 y $\text{X2} = 2$; $\text{X3} = 19$ y $\text{X4} = 16$.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden casquetes (B) en los extremos 3' y 5' de la cadena codificante o región codificante.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden casquetes (B) en el extremo 3' de la cadena no codificante o región no codificante.

5 En diversas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden casquetes (B) en los extremos 3' y 5' de la cadena codificante o región codificante y casquetes (B) en el extremo 3' de la cadena no codificante o región no codificante.

En otras realizaciones adicionales, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden casquetes (B) solo en el extremo 5' de la cadena codificante (superior) de la molécula de ácido nucleico bicatenaria.

10 En algunas modalidades, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A pueden comprender, además, uno o más enlaces entre nucleótidos de fosforotioato entre los nucleótidos. En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden uno o más enlaces entre nucleótidos de fosforotioato entre el primer nucleótido terminal (N) y el adyacente en el extremo 3' de la cadena codificante, cadena no codificante o tanto la cadena codificante como la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico bicatenaria puede comprender $X1$ y/o $X2 = 2$ que tienen posiciones nucleotídicas de prolongación con un enlace entre nucleótidos de fosforotioato, p. ej., (NsN) donde «s» indica fosforotioato.

15 En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de las moléculas de ANic que tienen la fórmula A incluyen una o más sustituciones de base universal.

En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de las moléculas de ANic que tienen la fórmula A incluyen una o más sustituciones LNA.

20 En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A tienen en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante un ribonucleótido cuando el nucleótido en la posición 14 es una purina.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A tienen en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante un ribonucleótido o un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro cuando el nucleótido en la posición 14 es una purina.

25 En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A tienen en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro cuando el nucleótido en la posición 14 es un nucleótido de pirimidina. En realizaciones particularmente preferidas, la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro independientemente de si es de purina o pirimidina.

30 En algunas realizaciones, las moléculas de ANic que tienen la fórmula A comprenden nucleótidos (N) en la cadena no codificante (cadena inferior) que son complementarios a nucleótidos en una secuencia polinucleotídica diana, que también tiene complementariedad con los nucleótidos N y [N] de la cadena no codificante (inferior).

Cualquiera de las modificaciones descritas anteriormente, o combinaciones de estas, descritas anteriormente como aplicables a los ANic de la invención, incluidas aquellas en las referencias mencionadas, se puede aplicar a cualquiera de las realizaciones de las moléculas de ANic que tienen la fórmula A.

C. Generación/Síntesis de moléculas de ANic

35 Los ANic de la invención se pueden obtener utilizando diversas técnicas conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, el ANic se puede sintetizar químicamente o se puede codificar mediante un plásmido (p. ej., transcrito como secuencias que se pliegan automáticamente en estructuras dobles con bucles de horquilla). Los ANic también se pueden generar mediante escisión de ARNbc más largos (p. ej., ARNbc mayor que alrededor de 25 nucleótidos de longitud) con el RNasa II o Dícer de *E. coli*. Estas enzimas procesan el ARNbc en ANic biológicamente activos (véase, p. ej., Yang et al., PNAS USA 99:9942-9947 (2002); Calegari et al. PNAS USA 99:14236 (2002) Byron et al. Ambion Tech Notes; 10 (1):4-6 (2009); Kawaski et al., Nucleic Acids Res., 31:981-987 (2003), Knight and Bass, Science, 293:2269-2271 (2001) y Roberston et al., J. Biol. Chem 243:82(1969).

1. Síntesis química

45 Preferiblemente, los ANic de la invención se sintetizan químicamente. Los oligonucleótidos (p. ej., determinados oligonucleótidos modificados o porciones de oligonucleótidos que carecen de ribonucleótidos) se sintetizan utilizando protocolos conocidos en la técnica, por ejemplo, según se describe en Caruthers et al., 1992, Methods in Enzymology 211, 3-19, Thompson et al., la publicación PCT internacional n.º WO 99/54459, Wincott et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23, 2677-2684, Wincott et al., 1997, Methods Mol. Bio., 74, 59, Brennan et al., 1998, Biotechnol Bioeng., 61, 33-45 y Brennan, patente estadounidense N.º 6 001 311. La síntesis de oligonucleótidos utiliza grupos protectores y de acoplamiento de ácidos nucleicos comunes, tales como dimetoxitritilo en el extremo 5' y fosforamiditas en el extremo 3'.

Las moléculas de ANic sin modificaciones se sintetizan utilizando procedimientos como los descritos en Usman et al., 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 7845; Scaringe et al., 1990, Nucleic Acids Res., 18, 5433. Estas síntesis utilizan

grupos protectores y de acoplamiento de ácidos nucleicos comunes, tales como dimetoxitritilo en el extremo 5' y fosforamiditas en el extremo 3' que se pueden utilizar para determinadas moléculas de ANic de la invención.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención se sintetizan, desprotegen y analizan según los métodos descritos en las patentes estadounidenses núms. 6 995 259, 6 686 463, 6 673 918, 6 649 751, 6 989 442 y la solicitud de patente estadounidense n.º 10/190 359.

En un ejemplo de síntesis no limitante, se llevan a cabo síntesis a pequeña escala en un sintetizador 394 Applied Biosystems, Inc. utilizando un protocolo de escala 0,2 µmol con una etapa de acoplamiento de 2,5 min para nucleótidos 2'-O-metilados y una etapa de acoplamiento de 45 segundos para nucleótidos 2'-desoxi o nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro. La Tabla 9 señala las cantidades y los tiempos de contacto de los reactivos utilizados en el ciclo de síntesis.

De manera alternativa, las moléculas de ANic de la presente invención se pueden sintetizar por separado y unirse después de la síntesis, por ejemplo, mediante ligadura (Moore et al., 1992, Science 256, 9923; Draper et al., publicación PCT internacional n.º WO 93/23569; Shabarova et al., 1991, Nucleic Acids Research 19, 4247; Bellon et al., 1997, Nucleosides & Nucleotides, 16, 951; Bellon et al., 1997, Bioconjugate Chem. 8, 204), o mediante hibridación después de la síntesis y/o desprotección.

Diversas moléculas de ANic de la invención también se pueden sintetizar utilizando los principios de Scaringe et al., las patentes estadounidenses núms. 5 889 136; 6 008 400; y 6 111 086.

D. Sistemas vehículo/de suministro

Las moléculas de ANic de la invención se agregan directamente, o pueden formar complejos con lípidos catiónicos, envasarse dentro de liposomas, o como un plásmido recombinante o vectores víricos que expresan las moléculas de ANic, o conjugadas con un portador de suministro o suministrarse de otra manera a las células o tejidos diana. Los métodos para el suministro de moléculas de ácido nucleico se describen en Akhtar et al., 1992, Trends Cell Bio., 2, 139; Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995, Maurer et al., 1999, Mol. Membr. Biol., 16, 129-140; Hofland and Huang, 1999, Handb. Exp. Pharmacol., 137, 165-192; y Lee et al., 2000, ACS Symp. Ser., 752, 184-192. Beigelman et al., la patente estadounidense N.º 6 395 713 y Sullivan et al., PCT WO 94/02595 que describe, además, los métodos generales para el suministro de moléculas de ácido nucleico. Estos protocolos se pueden utilizar para el suministro de prácticamente cualquier molécula de ácido nucleico. Las moléculas de ácido nucleico se pueden administrar a células mediante una variedad de métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluidos, pero sin restringirse a, encapsulación en liposomas, mediante iontoforesis, o mediante incorporación en otros portadores, tales como polímeros biodegradables, hidrogeles y ciclodextrinas (véase, por ejemplo, Gonzalez et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074; Wang, et al., la publicación PCT internacional n.º. WO 03/47518 y WO 03/46185), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) y microesferas de PLGA ((véase, por ejemplo, la patente estadounidense 6 447 796 y la publicación de patente estadounidense n.º US 2002130430), nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivos o mediante vectores proteínaceos (O'Hare and Normand, la publicación PCT internacional n.º WO 00/53722).

En un aspecto, en la presente memoria se describen sistemas vehículo que contienen las moléculas de ANic descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sistema vehículo es un sistema vehículo basado en lípido, lípido catiónico, o complejos de liposoma ácido nucleico, un liposoma, una micela, un virosoma, una nanopartícula lipídica o mezcla de estos. En otras realizaciones, el sistema vehículo es un sistema vehículo basado en polímero tal como un complejo de polímero catiónico-ácido nucleico. En realizaciones adicionales, el sistema vehículo es un sistema vehículo basado en ciclodextrina tal como un complejo de polímero de ciclodextrina-ácido nucleico. En realizaciones adicionales, el sistema vehículo es un sistema vehículo basado en proteína tal como un complejo de péptido catiónico-ácido nucleico. Preferiblemente, el sistema vehículo es una formulación de nanopartículas lipídicas («LNP»).

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención se formulan como una composición de nanopartículas lipídicas según se describe en las solicitudes de patente estadounidense núms. 11/353 630, 11/586 102, 61/189 295, 61/204 878, 61/235 476, 61/249 807, 61/298 022, 61/351 373, 61/347 640, 61/345 754, 61/322 054, 12/640 342 y 12/617 079 y las solicitudes PCT núms. PCT/US10/020013 y PCT/US09/053336. En determinadas realizaciones preferidas, las moléculas de ANic de la invención se formulan como una composición de nanopartículas lipídicas que comprende un lípido catiónico/Colesterol/PEG-C-DMA/DSPC en un relación 40/48/2/10 o lípido catiónico/Colesterol/PEG-DMG/DSPC en un relación 40/48/2/10. En más realizaciones determinadas, el lípido catiónico es DLinDMA, el PEG es PEG-DMG y la relación N/P de la formulación es 2,8. En más realizaciones preferidas, el lípido catiónico es CLinDMA (véase US 7 514 099).

En diversas realizaciones, las formulaciones de nanopartículas lipídicas descritas en cualquiera de las solicitudes mencionadas a las que se hace referencia en la presente memoria se pueden aplicar a cualquier molécula de ANic o combinación de moléculas de ANic en la presente memoria. En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende una molécula de ANic de la invención formulada como cualquier de las formulaciones

LNP-051; LNP-053; LNP-054; LNP-069; LNP-073; LNP-077; LNP-080; LNP-082; LNP-083; LNP-060; LNP-061; LNP-086; LNP-097; LNP-098; LNP-099; LNP-100; LNP-101; LNP-102; LNP-103; o LNP-104.

5 En determinadas realizaciones distintas, la invención incluye una composición que comprende una molécula de ANic de la invención formulada con cualquiera de las formulaciones de lípido catiónico descritas en las solicitudes de patente estadounidenses núms. 61/189 295, 61/204 878, 61/235 476, 61/249 807, 61/298 022, 61/322 054, 61/347 640, 61/351 373, 61/382 067, 61/384 486 y 61/388 201.

10 En otras realizaciones, la invención incluye conjugados y/o complejos de moléculas de ANic de la invención. Dichos conjugados y/o complejos incluyen modalidades de suministro basadas en ligando y basadas en polímero que se pueden utilizar para facilitar el suministro de moléculas de ANic a un sistema biológico, tal como una célula. Los conjugados y complejos proporcionados por la presente invención pueden impartir actividad terapéutica al transferir los compuestos terapéuticos a través de la célula membrana, alterar la farmacocinética y/o modular la localización de las moléculas de ácido nucleico de la invención. Los ejemplos no limitantes de dichos conjugados se describen en las publicaciones estadounidenses núms. US2008/0152661 A1 y US 2004/0162260 A1 (p. ej., CDM-LBA, CDM-Pip-LBA, CDM-PEG, CDM-NAG, etc.) y las solicitudes de patente estadounidenses núms. 10/427 160 10/201 394, 61/322 422, 61/378 609 y 61/315 223; y las patentes estadounidenses núms. 6 528 631; 6 335 434; 6 235 886; 6 153 737; 5 214 136; y 5 138 045.

En diversas realizaciones, el polietilenglicol (PEG) se puede acoplar covalentemente a los compuestos de ANic de la presente invención. El PEG acoplado puede tener cualquier peso molecular, preferiblemente de alrededor de 100 a alrededor de 50 000 dalton (Da).

20 En otras realizaciones adicionales, la invención incluye composiciones o formulaciones que comprenden liposomas modificados en su superficie que contienen lípidos de poli(etilenglicol) (liposomas modificados por PEG o liposomas en circulación largos o liposomas recubiertos) y moléculas de ANic de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en la publicación PCT internacional n.º WO 96/10391; Ansell et al., la publicación PCT internacional n.º WO 96/10390; Holland et al., la publicación PCT internacional n.º WO 96/10392.

25 En algunas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención también se pueden formular o formar complejos con polietilenoimina y derivados de esta, tales como los derivados polietilenoimina-polietilenglicol-N-acetilgalactosamina (PEI-PEG-GAL) o polietilenoimina-polietilenglicol-tri-N-acetilgalactosamina (PEI-PEG-triGAL). En una realización, las moléculas de ácido nucleico de la invención se formulan según se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20030077829.

30 En otras realizaciones, las moléculas de ANic de la invención forman complejos con agentes de ruptura de membrana tales como los que se describen en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20010007666. En otras realizaciones adicionales, el agente o agentes de ruptura de membrana y la molécula de ANic también forman complejo con un lípido catiónico o molécula lipídica auxiliar, tales como los lípidos descritos en la patente estadounidense n.º 6 235 310.

35 En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención forman complejo con sistemas vehículo según se describen en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense núms. 2003077829; 20050287551; 20050164220; 20050191627; 20050118594; 20050153919; 20050085486; y 20030158133; y en las publicaciones PCT internacional núms. WO 00/03683 y WO 02/087541.

40 En algunas realizaciones, una formulación liposómica de la invención comprende una molécula de ANic de la invención (p. ej., ANic) formulada o formando un complejo con compuestos y composiciones descritos en las patentes estadounidense núms. 6 858 224; 6 534 484; 6 287 591; 6 835 395; 6 586 410; 6 858 225; 6 815 432; 6 586 001; 6 120 798; 6 977 223; 6 998 115; 5 981 501; 5 976 567; 5 705 385; y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense núms. 2006/0019912; 2006/0019258; 2006/0008909; 2005/0255153; 2005/0079212; 2005/0008689; 2003/0077829, 2005/0064595, 2005/0175682, 2005/0118253; 2004/0071654; 2005/0244504; 45 2005/0265961 y 2003/0077829.

Alternativamente, se pueden utilizar plásmidos recombinantes y vectores víricos, según se describieron anteriormente, que expresan los ANic de la invención para suministrar las moléculas de la invención. El suministro de vectores que expresan la molécula de ANic puede ser sistémico, tal como administración intravenosa o intramuscular, por administración a células diana explantadas de un sujeto con las posterior reintroducción en el sujeto, o mediante cualquier otro medio que permitiría la introducción en la célula diana deseada (para acceder a una revisión, véase Couture et al., 1996, TIG., 12, 510). Dichos plásmidos recombinantes también se pueden administrar directamente o junto con reactivos de suministro adecuados, que incluyen, por ejemplo, el reactivo lipófilo Mirus Transit LT1; lipofectina; lipofectamina; celfectina; policationes (p. ej., polilisina) o liposomas sistema vehículo basado en lípidos, lípido catiónico o complejos de liposoma ácido nucleico, una micela, un virosoma, una nanopartícula lipídica.

E. Kits

En la presente memoria se describen también ácidos nucleicos en forma de kit. El kit puede comprender un recipiente. El kit típicamente contiene un ácido nucleico de la invención con instrucciones para su administración. En determinados casos, los ácidos nucleicos pueden tener un resto de direccionamiento o un agente de suministro acoplado. Los métodos para acoplar restos de direccionamiento (p. ej., anticuerpos, proteínas, etc.) o agentes de suministro (conjugados) son conocidos para los expertos en la técnica. En determinados casos, el kit contiene más de una molécula de ANic de la invención. Los kits pueden comprender una molécula de ANic de la invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los kits pueden comprender, además, excipientes.

F. Usos terapéuticos/Composiciones farmacéuticas

Las moléculas de ácido nucleico y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar para tratar enfermedades, afecciones o fenotipos relacionados con la expresión génica. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades, afecciones y fenotipos se describen en la presente memoria y se conocen de otra forma en la técnica.

1. Indicaciones

Las afecciones y estados de enfermedad específicos que se pueden asociar con la modulación de la expresión génica incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos, inflamatorios, autoinmunitarios, neurológicos, oculares, respiratorios, metabólicos, dermatológicos, auditivos, hepáticos, renales, infecciosos, etc. según se describen en la presente memoria o se conocen de otra forma en la técnica, y cualesquiera otras enfermedades, afecciones o trastornos que se relacionan o responderán a los niveles de una diana (p. ej., ADN, ARN, proteína o polinucleótido diana) en una célula o tejido, solo o en combinación con otras terapias.

Las enfermedades proliferativas (cáncer) incluyen cualquier enfermedad o afección caracterizada por el crecimiento o replicación celular no regulado, según se conoce en la técnica; incluidas leucemias, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica crónica, cánceres relacionados con el sida tales como el sarcoma de Kaposi; cánceres de mama; cánceres óseos tales como osteosarcoma, condrosarcomas, sarcoma de Ewing, fibrosarcomas, tumores de células gigantes, adamantinomas y cordomas; cánceres cerebrales tales como meningiomas, glioblastomas, astrocitomas de bajo grado, oligodendrocitomas, tumores pituitarios, schwannomas y cánceres cerebrales metastásicos; cánceres de vías respiratorias y digestivas altas que incluyen diversos linfomas tales como linfoma de células del manto, linfoma no hodgkiniano, adenoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma laríngeo, cánceres de la vesícula biliar y los ductos biliares, cánceres de la retina tales como retinoblastoma, cánceres de esófago, cánceres gástricos, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de tiroides, cáncer testicular, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluido carcinoma pulmonar no microcítico), cáncer pancreático, sarcomas, tumor de Wilms, cáncer de cuello de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cánceres cutáneos, carcinoma nasofaríngeo, liposarcoma, carcinoma epitelial, carcinoma de células renales, adenocarcinoma de vesícula biliar, adenocarcinoma paratídeo, sarcoma de endometrio, cánceres multirresistentes; y enfermedades y afecciones proliferativas, tales como neovascularización asociada a angiogénesis tumoral, degeneración macular (p. ej., AMD húmeda/seca), neovascularización de la córnea, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, degeneración miópica y otras enfermedades y afecciones proliferativas tales como restenosis y enfermedad renal poliquística, y cualquier otro cáncer o enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo proliferativo que puede responder a la modulación de la enfermedad relacionada con la expresión génica en una célula o tejido, sola o en combinación con otros tratamientos.

Las enfermedades inflamatorias incluyen cualquier enfermedad o afección caracterizada por un proceso inflamatorio o alérgico, según se conoce en la técnica, tales como inflamación, inflamación aguda, inflamación crónica, enfermedad respiratoria, aterosclerosis, psoriasis, dermatitis, restenosis, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, choque séptico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, dolor, enfermedad inflamatoria ocular, enfermedad celíaca, síndrome de Leigh, deficiencia de glicerol cinasa, eosinofilia familiar (EF), ataxia espástica recesiva autosómica, enfermedad inflamatoria de la laringe; tuberculosis, colecistitis crónica, bronquiectasia, silicosis y otras neumoconiosis, y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo inflamatorio que puede responder a la modulación de la enfermedad relacionada con la expresión génica en una célula o tejido, sola o en combinación con otros tratamientos.

Las enfermedades autoinmunitarias incluyen cualquier enfermedad o afección caracterizada por la autoinmunidad, según se conoce en la técnica, tal como esclerosis múltiple, diabetes mellitus, lupus, celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, esclerodermia, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, epilepsia autoinmunitaria, encefalitis de Rasmussen, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, fibromialgia, síndrome de Menier; rechazo de trasplante (p. ej., prevención de rechazo de aloinjerto), anemia perniciosa, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Reiter, enfermedad de Grave y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo

autoinmunitario que puede responder a la modulación de la enfermedad relacionada con la expresión génica en una célula o tejido, sola o en combinación con otros tratamientos.

Las enfermedades infecciosas incluyen cualquier enfermedad o afección asociada a un agente infeccioso, tal como un virus, bacteria, hongo, prión o parásito. Los ejemplos no limitantes de diversos genes víricos a los cuales se pueden dirigir las moléculas de ANic de la invención incluyen el virus de la hepatitis C (VHC, por ejemplo, los núms. de acceso a Genbank: D11168, D50483.1, L38318 y S82227), el virus de la hepatitis B (VHB, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank AF100308.1), el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank U51188), el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank X60667), el virus del Nilo occidental (VNO, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank NC_001563), citomegalovirus (CMV, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank NC_001347), el virus sincitial respiratorio (VSR, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank NC_001781), el virus de la gripe (por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank AF037412, rinovirus (por ejemplo, los números de acceso a GenBank: D00239, X02316, X01087, L24917, M16248, K02121, X01087), el virus del papiloma (por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank NC_001353), el virus del herpes simple (VHS, por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank NC_001345) y otros virus tales como HTLV (siglas en inglés para «virus linfotrópico humano», por ejemplo, el n.º de acceso a Genbank AJ430458). Debido a la elevada variabilidad de secuencia de muchos genomas víricos, la selección de moléculas de ANic para aplicaciones terapéuticas amplias implicaría probablemente las regiones conservadas del genoma vírico. Los ejemplos no limitantes de regiones conservadas de los genomas víricos incluyen, pero no se limitan a, regiones no codificantes en 5' (RNC), regiones no codificantes en 3' (RNC) y/o sitios de entrada ribosómicos internos (IRES, por sus siglas en inglés). Las moléculas de ANic diseñadas contra regiones conservadas de diversos genomas víricos permitirán la inhibición eficaz de la replicación vírica en diversas poblaciones de pacientes y pueden garantizar la eficacia de las moléculas de ANic contra cuasiespecies víricas que evolucionan debido a mutaciones en las regiones no conservadas del genoma vírico. Los ejemplos no limitantes de infecciones bacterianas incluyen actinomicosis, carbunco, aspergilosis, bacteremia, infecciones y micosis bacterianas, infecciones por Bartonella, botulismo, brucelosis, infecciones por Burkholderia, infecciones por Campylobacter, candidiasis, linforreticulosis benigna, infecciones por clamidia, cólera, infecciones por clostridio, coccidioidomicosis, infección de Cross, criptococcosis, dermatomicosis, dermatomicosis, difteria, ehrlichiosis, infecciones por Escherichia Fascitis, necrotizante, infecciones por Fusobacteria, gangrena gaseosa, infecciones por bacterias gram-negativas, infecciones por bacterias gram-positivas, histoplasmosis, impétigo, infecciones por Klebsiella, legionelosis, lepra, leptospirosis, infecciones por Listeria, enfermedad de Lyme, maduromicosis, melioidosis, infecciones por Micobacteria, infecciones por Micoplasma, micosis, infecciones por Nocardia, Onicomicosis, Ornitosis, peste, infecciones neumocócicas, infecciones por Pseudomonas, fiebre Q, fiebre, sodocu, borreliosis, fiebre reumática, infecciones por Rickettsia, fiebre maculosa, infecciones por Salmonella, fiebre escarlata, fiebre fluvial japonesa, síndrome séptico, enfermedades bacterianas de transmisión sexual, enfermedades cutáneas bacterianas, infecciones estafilocócicas, infecciones estreptocócicas, tétanos, enfermedades transmitidas por garrapatas, tuberculosis, tularemia, fibre tifoidea, tifus, epidemia transmitida por piojos, infecciones por Vibrio, pian, infecciones por Yersinia, Zoonosis y Zigomicosis. Los ejemplos no limitantes de infecciones fúngicas incluyen Aspergilosis, Blastomicosis, Coccidioidomicosis, Criptococosis, infecciones fúngicas de las uñas de las manos y de los pies, sinusitis fúngica, histoplasmosis, histoplasmosis, mucormicosis, infección fúngica de uñas, paracoccidioidomicosis, esporotricosis, coccidioidosis aguda (coccidioidomicosis) y alergia a mohos.

Las enfermedades neurológicas incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta al sistema nervioso central o periférico, incluidas ADHD, complicaciones neurológicas por sida, ausencia de septo piloso, afasia epileptiforme adquirida, encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia, agenesia del cuerpo caloso, agnosia, síndrome de Aicardi, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alpers, hemiplegia alternante, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, Anencefalia, Aneurisma, síndrome de Angelman, angiomas, anoxia, afasia, apraxia, quistes aracnoideos, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, malformación arteriovenosa, aspartamo, síndrome de Asperger, ataxia telangiectasia, ataxia, trastorno de déficit atencional-hiperactividad, autismo, disfunción autonómica, dolor de espalda, síndrome de Barth, enfermedad de Batten, enfermedad de Behcet, parálisis de Bell, Blefarospasmo esencial benigno, Amiotrofia focal benigna, hipertensión intracraneal benigna, síndrome de Bernhardt-Roth, enfermedad de Binswanger, Blefarospasmo, síndrome de Bloch-Sulzberger, lesiones del plexo braqueal en el nacimiento, lesiones del plexo braqueal, síndrome de Bradbury-Eggleston, aneurisma cerebral, lesión cerebral, tumores cerebrales y medulares, síndrome de Brown-Sequard, atrofia muscular bulboespinal, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpeano, causalgia, cavernomas, angioma cavernoso, malformación cavernosa, síndrome del cordón cervical, síndrome del cordón central, síndrome de dolor central, trastornos cefálico, degeneración cerebelar, hipoplasia cereberal, aneurismo cerebral, arterioesclerosis cerebral, atrofia cerebral, síndrome de Wernicke-Kórsakov, gigantismo cerebral, hipoxia cerebral, parálisis cerebral, síndrome cerebro-oculofacio-esquelético, trastorno dental de Charcot-Marie, malformación de Chiari, Corea, Coreoacantocitosis, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés), intolerancia ortostática crónica, dolor crónico, síndrome de Cockayne tipo II, síndrome de Coffin Lowry, Coma, incluido estado vegetativo persistente, síndrome de dolor regional complejo, diplegia facial congénita, miastenia congénita, miopatía congénita, malformaciones carnosas vasculares congénitas, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craniostenosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos de traumatismos acumulados, síndrome de Cushing, enfermedad corporal de inclusión citomegálica (CIBD, por sus siglas en inglés), infección por Cytomegalovirus, síndrome de ojos bailante-pies bailantes, síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-Klumpke, demencia - multiinfarto, demencia - subcortical, demencia con cuerpos de Lewy, dermatomiositis,

dispraxia del desarrollo, síndrome de Devic, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, disgrafía, dislexia, disfagia, dispraxia, distonias, encefalopatía epiléptica infantil de inicio temprano, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis letárgica, encefalitis y meningitis, encefalocelos, encefalopatía, angiomatosis encefalotrigémina, epilepsia, parálisis de Erb, parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, desvanecimientos, disautonomía familiar, hemangioma familiar, calcificación de ganglios basales idiopática familiar, parálisis espástica familiar, convulsiones febriles (p. ej., GEFS y GEFS extra), síndrome de Fisher, síndrome de Floppy Infant, ataxia de Friedreich, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células gigantes, leucodistrofia celular globoide, neuralgia glossofaríngea, síndrome de Guillain-Barre, mielopatía asociada a HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lesión de la cabeza, cefalea, Hemicrania Continua, espasmo hemifacial, Hemiplegia Alterans, neuropatías hereditarias, paraplejía espástica hereditaria, heredopatía atáctica polineurítiformis, Herpes Zóster ótico, Herpes Zóster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalía, enfermedad de Huntington, hidranencefalia, hidrocefalo - presión normal, hidrocefalo, hidromielia, Hipercortisolismo, hipersomnia, hipertonia, hipotonia, hipoxia, encefalomielitis mediada por la inmunidad, miositis de cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, hipotonia infantil, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, lipodistrofia intestinal, quistes intracraneales, hipertensión intracraneana, síndrome de Isaac, síndrome de Joubert, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Kleine-Levin, síndrome de Klippel Feil, síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), síndrome de Klüver-Bucy, síndrome amnésico de Korsakoffs, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, Kuru, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, atrapamiento nervios cutáneo femoral lateral, síndrome medular lateral, incapacidad para el aprendizaje, enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, Leucodistrofia, síndrome de Levine-Critchley, demencia de cuerpos de Lewy, Lissencefalia, síndrome de cautiverio, enfermedad de Lou Gehrig, Lupus - secuelas neurológicas, enfermedad de Lyme - complicaciones neurológicas, enfermedad de Machado-Joseph, macrencefalia, megalencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, meningitis, enfermedad de Menkes, meralgia parestésica, leucodistrofia metacromática, microcefalia, migraña, síndrome de Miller Fisher, miniaccidentes cerebrovasculares, miopatías mitocondriales, síndrome de Mobius, amiotrofia monomérica, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolidosis, mucopolisacaridosis, demencia por multiinfarto, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia del sistema múltiple con hipotensión ortoestática, atrofia de sistema múltiple, distrofia muscular, miastenia - congénita, miastenia grave, esclerosis difusa mielinoclástica, encefalopatía mioclónica de lactantes, mioclonos, miopatía - congénita, miopatía - Tirotóxica, miopatía, miotonia congénita, miotonia, narcolepsia, Neuroacantocitosis, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, neurofibromatosis, síndrome neuroléptico maligno, complicaciones neurológicas del sida, manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Pompe, neuromielitis óptica, neuromiotonia, lipofuscinosis ceroides neuronal, trastornos de migración neuronal, neuropatía - hereditaria, neurosarcooidosis, neurotoxicidad, Nevus Cavemosus, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod, neuralgia occipital, secuencia de disrafismo oculto espinal, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelar, Opsoclonus Myoclonus, hipotensión ortoestática, síndrome de Overuse, dolor - crónico, síndromes paraneoplásicos, parestesia, enfermedad de Parkinson, parmionia congénita, coreoatetosis paroxismal, hemicrania paroxismal, Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Pena Shokeir II, quistes perineurales, parálisis periódicas, neuropatía periférica, leucomalacia periventricular, estado vegetativo persistente, trastornos de desarrollo extendidos, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, síndrome Piriformis, tumores pituitarios, polimiositis, enfermedad de Pompe, porencefali, síndrome postpolio, neuralgia posterpética, encefalomielitis posinfeciosa, hipotensión postural, síndrome de taquicardia postural ortoestático, síndrome de taquicardia postural, esclerosis lateral primaria, enfermedades por priones, atrofia hemifacial progresiva, ataxia locomotora progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, poliodistrofia esclerosante, parálisis supranuclear progresiva, pseudotumor cerebral, trastornos convulsivos dependientes de piridoxina y que responden a piridoxina, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, encefalitis de Rasmussen y otras epilepsias autoinmunitarias, síndrome de distrofia reflejo simpático, enfermedad de Refsum - Infantil, enfermedad de Refsum, trastornos de movimiento repetitivos, lesiones por estrés repetitivos, síndrome de piernas cansadas, mielopatía asociada a Retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, síndrome de Riley-Day, cefalea SUNCT, quistes de la raíz del nervio sacro, corea de Sydenham, enfermedad de glándula salival, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, Schizencefalia, trastornos convulsivos, displasia septo-óptica, epilepsia mioclónica de la infancia grave (SMEI), síndrome del bebé agitado, zóster, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjogren, apnea del sueño, enfermedad del sueño, síndrome de Soto, espasticidad, espina bífida, infarto de médula espinal, lesión de médula espinal, tumores de médula espinal, atrofia muscular espinal, atrofia espinocerebelar, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de Stiff-Person, degeneración estriatonigral, accidente cerebrovascular, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, trastornos de la deglución, corea de Sydenham, síncope, esclerosis espinal sifilítica, esiringohidromielia, esiringomielia, lupus eritematoso sistémico, Tabes Dorsalis, disquinesia tardía, quistes de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, Arteritis temporal, síndrome de médula espinal anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de salida torácica, miopatía tirotóxica, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, ataque isquémico transitorio, encefalopatías espongiiformes transmisibles, mielitis transversal, lesión cerebral por traumatismo, temblores, neuralgia trigémina, paraparesis espástica tropical, esclerosis tuberosa, tumor eréctil vascular, vasculitis incluida arteritis temporal, enfermedad de Von Economo, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de Wallenberg, síndrome

de Werdnig-Hoffman, síndrome de Wernicke-Korsakoff, síndrome occidental, enfermedad de Whipple, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson, atrofia muscular espinal y bulbar ligada al cromosoma X y síndrome de Zellweger.

5 Las enfermedades respiratorias incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta el tracto respiratorio, tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o «EPOC», rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad respiratoria, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema, y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la modulación de la enfermedad relacionada con la expresión génica en una célula o tejido, sola o en combinación con otros tratamientos.

10 Las enfermedades oculares incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta al ojo y estructuras relacionadas, según se conoce en la técnica, tal como edema macular cistoide, hialosis asteroide, miopia patológica estafiloma posterior, toxocariasis (larva migratoria ocular), oclusión de la vena retinal, desprendimiento vítreo posterior, lágrimas retinal traccionales, membrana epirretinal, retinopatía diabética, degeneración reticular, oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal, degeneración macular (p. ej., degeneración macular relacionada con la edad tal como AMD húmeda o AMD seca), toxoplasmosis, melanoma coroidal, retinosquiasis adquirida, plaque de Hollenhorst, coriorretinopatía serosa central idiopática, agujero macular, síndrome de histoplasmosis ocular presenta, macroaneurisma retinal, retinitis pigmentosa, desprendimiento retinal, retinopatía hipertensiva, desprendimiento del epitelio de pigmento retinal (RPE), papiloflebitis, síndrome isquémico ocular, enfermedad de Coats, aneurisma miliar de Leber, neoplasmas conjuntivales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis bacteriana aguda, conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis clamidial y gonocócica, laceración conjuntival, episcleritis, escleritis, pingueculitis, terigio, queratoconjuntivitis límbica superior (SLK de Theodore), conjuntivitis tóxica, conjuntivitis con seudomembrana, conjuntivitis papilar gigante, degeneración marginal de Terrien, queratitis por Acanthameba, queratitis fúngica, queratitis filamentaria, queratitis bacteriana, queratitis Sicca/Síndrome del ojo seco, queratitis bacteriana, queratitis por herpes simple, infiltrados corneales estériles, flictenulosis, abrasión de la córnea y erosión de la córnea recurrente, cuerpo extraño en la córnea, quemaduras químicas, distrofia de membrana de base de epitelio (EBMD), queratopatía punteada superficial de Thygeson, laceración de la córnea, degeneración nodular de Salzmann, distrofia endotelial de Fuchs, subluxación de la lente cristalina, glaucoma de bloqueo ciliar, glaucoma de ángulo abierto primario, síndrome de dispersión de pigmento y glaucoma pigmentario, síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma pseudoexfoliativo, uveítis anterior, glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma con uveítis y crisis glaucomatociclítica, síndrome de dispersión del pigmento y glaucoma pigmentario, glaucoma de cierre de ángulo agudo, uveítis anterior, hifema, glaucoma de recesión de ángulo, glaucoma inducido por lente, síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma pseudoexfoliativo, síndrome de Axenfeld-Rieger, glaucoma neovascular, Pars Planitis, ruptura coroidal, síndrome de retracción de Duane, neuropatía óptica tóxica/nutricional, regeneración aberrante del nervio craneano III, lesiones de la masa intracraneana, fístula del seno cavernoso-carotideo, neuropatía óptica isquémica anterior, edema y papiledema de discos ópticos, parálisis de nervio craneano III, parálisis de nervio craneano IV, parálisis de nervio craneano VI, parálisis de nervio craneano VII (nervio facial), síndrome de Horner, oftalmoplegia intranuclear, hipoplasia de cabeza y nervio óptico, depresión óptica, pupila tónica, Drusen de cabeza y nervio óptico, neuropatía desmielinizante óptica (neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, Amaurosis gugaz y ataque isquémico transitorio, pseudotumor cerebral, adenoma pituitario, molusco contagioso, canaliculitis, verruga y papiloma, pediculosis y ftiriasis, blefaritis, orzuelo, 40 celulitis preseptal, calacio, carcinoma de células basales, herpes zóster oftálmico, pediculosis y ftiriasis, fractura orbitaria por estallido, epifora crónica, dacriocistitis, blefaritis por herpes simple, celulitis orbital, entropión senil y carcinoma de células escamosas.

45 Las enfermedades dermatológicas incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta la piel, dermis o cualquier subestructura en estas tal como el pelo, folículo, etc. Las enfermedades, trastornos, afecciones y rasgos dermatológicos pueden incluir psoriasis, dermatitis ectópica, cánceres cutáneos tales como melanoma y carcinoma de células basales, alopecia, retirada del cabello, alteraciones en la pigmentación y cualquier otra enfermedad, afección o rasgo asociado con la piel, dermis o estructuras en estas.

50 Las enfermedades auditivas incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta al sistema auditivo, incluido el oído, tal como el oído interno, oído medio, oído externo, nervio auditivo y cualesquiera subestructuras en estos. Las enfermedades, trastornos, afecciones y rasgos auditivos pueden incluir hipoacusia, sordera, acúfenos, enfermedad de Maniere, vértigo, trastornos del equilibrio y el movimiento y cualquier otra enfermedad, afección o rasgo asociado con el oído o las estructuras en este.

55 Las enfermedades metabólicas incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta las vías metabólicas según se conocen en la técnica. La enfermedad metabólica puede resultar en un proceso metabólico anormal, ya sea congénito debido a una anomalía enzimática hereditaria (errores del metabolismo innatos) o adquirido debido a una enfermedad de un órgano endocrino o la falla de un órgano metabólicamente importante tal como el hígado. En una realización, la enfermedad metabólica incluye hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, hipertensión, diabetes (p. ej., diabetes tipo I y/o tipo II), resistencia a la insulina y/u obesidad.

60 Las enfermedades cardiovasculares incluyen cualquier enfermedad o afección que afecta al corazón y la vasculatura, incluidas, pero sin limitarse a, enfermedad cardíaca coronaria (CHD, por sus siglas en inglés), enfermedad cerebrovascular (CVD, por sus siglas en inglés), estenosis aórtica, enfermedad vascular periférica,

ateroesclerosis, arterioesclerosis, infarto de miocardio (ataque cardíaco), enfermedades cerebrovasculares (accidente cerebrovascular), ataques isquémicos transitorios (TIA, por sus siglas en inglés), angina (estable e inestable), fibrilación atrial, arritmia, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca congestiva, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia tipo I, hiperlipoproteinemia tipo II, hiperlipoproteinemia tipo III, hiperlipoproteinemia tipo IV, hiperlipoproteinemia tipo V, hipertrigliceridemia secundaria y deficiencia de lecitina colesterol aciltransferasa familiar.

Se entiende que las moléculas de ANic de la invención pueden silenciar la expresión de genes diana y, por consiguiente, pueden aplicarse para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en la presente memoria o de otra forma conocidas en la técnica. El tratamiento de una enfermedad se puede evaluar al medir directamente la progresión de la enfermedad en un sujeto. También se puede inferir a través de la observación de un cambio o corrección de una condición asociada con la enfermedad. Además, las moléculas de ANic de la invención se pueden utilizar profilácticamente. Por lo tanto, el uso de las moléculas de ácido nucleico y composiciones farmacéuticas de la invención se puede utilizar para mejorar, tratar, prevenir y/o curar estas enfermedades y otras asociadas con la expresión y/o actividad génica.

Los sujetos (p. ej., mamíferos, humanos) aptos para recibir el tratamiento que utiliza las moléculas de ANic de la invención (opcionalmente sustituidos o modificadas o conjugadas adicionalmente), composiciones de estas y métodos de la presente descripción incluyen aquellos que padecen una o más enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por un nivel de expresión aberrante del gen o secuencia diana, aquellos en riesgo de desarrollar una enfermedad provocada o asociada a niveles aberrantes de un gen/secuencia diana, o aquellos aptos para el tratamiento al restaurar o aumentar el nivel de iARN mediada por la molécula de ANic correspondiente, incluida una enfermedad, o trastorno o afección hiperproliferativo (p. ej., cáncer), angiógeno, metabólico o inflamatorio (p. ej., artritis).

Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de virus diana, incluidos retrovirus, tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B, el coronavirus, así como virus respiratorios, incluido el virus sincitial respiratorio humano, el metapneumovirus humano, el virus paragripal humano, el rinovirus y el virus de la gripe.

En otros ejemplos, las composiciones y métodos de la presente descripción son útiles como herramientas terapéuticas para tratar o prevenir síntomas de, por ejemplo, trastornos hiperproliferativos. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen neoplasmas, carcinomas, sarcomas, tumores o cáncer. Más ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen cáncer oral, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de faringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer del tracto gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST, por sus siglas en inglés), cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, cáncer vulvar, cáncer vaginal, cáncer del tracto urinario, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer suprarrenal, carcinoma de células de islote, cáncer de vesícula biliar, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, tumor trofoblástico, cáncer testicular, cáncer peneano, cáncer óseo, osteosarcoma, cáncer hepático, cáncer de ducto biliar extrahepático, cáncer cutáneo, carcinoma de células basales (BCC, por sus siglas en inglés), cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), cáncer cerebral, melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ocular, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, carcinoma de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, síndrome de Hippel-Lindau, leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda, tricoleucemia, linfoma, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos T, mieloma múltiple, mesotelioma pleural maligno, adenocarcinoma de Barrett, tumor de Wilm o similares. En otros ejemplos, las composiciones y métodos de la presente descripción son útiles como herramientas terapéuticas para regular la expresión de uno o más genes diana para tratar o prevenir síntomas de, por ejemplo, trastornos inflamatorios. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen diabetes mellitus, artritis reumatoide, crecimiento del paño sinovial en el recubrimiento sinovial inflamado, artritis inducida por colágeno, espondilartrosis, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis o artritis psoriásica, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del injerto contra el hospedador, aterosclerosis y alergias.

Otros ejemplos de trastornos que se pueden tratar con las moléculas de ANic, composiciones y métodos de la presente descripción incluyen trastornos metabólicos, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, neovascularización, trastornos isquémicos, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glomerulonefritis, diabetes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, linfangiogénesis y aterosclerosis.

2. Composiciones farmacéuticas

Las moléculas de ANic de la presente invención proporcionan reactivos y métodos útiles para una variedad de aplicaciones terapéuticas, profilácticas, cosméticas, veterinarias, de diagnóstico, de validación de diana, de detección genómica, de manipulación genética y farmacogenómicas.

a. Formulaciones

Por lo tanto, la presente invención, en un aspecto, además proporciona composiciones farmacéuticas de las moléculas de ANic de la invención, es decir, composiciones en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas incluyen sales, ésteres o sales de dichos ésteres, de los compuestos mencionados anteriormente, p. ej., sales de adición de ácido, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, ácido acético y ácido benceno sulfónico. Otro sales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, manganeso, amonio y calcio. Estas formulaciones o composiciones pueden comprender un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable tal como se conoce generalmente en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se formulan para todas las moléculas de ANic descritas en la presente memoria para que estén biodisponibles luego de la administración a un sujeto.

En una realización, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende cualquier ANic que comprende la fórmula (A) según se describe en la presente memoria.

Las moléculas de ANic de la invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas antes de administrarlas a un sujeto, según técnicas conocidas en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se caracterizan por ser al menos estériles y libres de pirógenos. Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas de la invención están dentro de las habilidades de la técnica, por ejemplo, según se describen en Remington's Pharmaceutical Science, 21^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., A.R. Gennaro edit., 2005.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención (p. ej. formulaciones de ANic y/o LNP o conjugados u otras formulaciones para el suministro de estas) comprenden, además, excipientes y/o aditivos farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen conservantes, agentes saborizantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, tampones y agente de ajuste del pH. Los aditivos adecuados incluyen tampones fisiológicamente biocompatibles (p. ej., clorhidrato de trimetilamina), la adición de quelantes (tal como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida) o complejos de quelato de calcio (como por ejemplo calcio DTPA, CaNaDTPA-bisamida), u, opcionalmente, adiciones de sales de calcio o sodio (por ejemplo, cloruro de calcio, ascorbato de calcio, gluconato de calcio o lactato de calcio). Además, se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión.

Los ejemplos no limitantes de diversos tipos de formulaciones para administración local incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para suministro mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo, gotas oculares o nasales), disoluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, óvulos, enemas de retención y comprimidos o pastillas masticables o succionables (por ejemplo, para el tratamiento de aftas) o preparaciones de liposomas o microencapsulación.

Los ungüentos, cremas y geles pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados y/o disolventes. Los ejemplos no limitantes de dichas bases, por consiguiente, pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuate o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Se pueden utilizar diversos agentes espesantes y agentes gelificantes dependiendo de la naturaleza de la base. Los ejemplos no limitantes de dichos agentes incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

En una realización, las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

En una realización, los polvos para aplicación externa se pueden formular con la ayuda de cualquier polvo base adecuado, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Las composiciones previstas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más de dichos agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes o agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes; tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos dichos recubrimientos se pueden preparar mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y

proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material de acción retardada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

5 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de n-propilo o etilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo, semillas de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

35 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de suspensión y agentes humectantes o dispersantes adecuados que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido, incluidos, mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, se utilizan en la preparación de inyectables.

45 Las moléculas de ácido nucleico de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios, p. ej., para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se disolverá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

50 Las moléculas de ácido nucleico de la invención se pueden parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del portador y concentración utilizados, se puede suspender o disolver en el portador. De manera favorable, los adyuvantes tales anestésicos locales, conservantes y tampones se pueden disolver en el portador.

55 En otras realizaciones, las composiciones de ANic y LNP, o conjugados, y/o formulaciones de suministro proporcionadas en la presente memoria para uso en el suministro pulmonar comprenden, además, uno o más tensioactivos. Los tensioactivos o componentes tensioactivos adecuados para mejorar la absorción de las composiciones de la invención incluyen formas sintéticas y naturales, así como completas y truncadas de proteína tensioactiva A, proteína tensioactiva B, proteína tensioactiva C, proteína tensioactiva D y proteína tensioactiva E, fosfatidilcolina disaturada (distinta de dipalmitoilo), dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina; ácido fosfatídico, ubiquinonas, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilcolina, palmitoil-lisofosfatidilcolina, deshidroepiandrosterona, dolicoles, ácido sulfatídico, glicerol-3-fosfato, dihidroxiacetona fosfato, glicerol, glicero-3-fosfocolina, dihidroxiacetona, palmitato, citidina difosfato (CDP)

diacilglicerol, colina CDP, colina, fosfato colina; así como cuerpos lamelares naturales y artificiales que son los vehículos portadores naturales de los componentes del tensioactivo, ácidos grasos omega-3, ácido polienoico, ácido polienoico, lecitina, ácido palmítico, copolímeros de bloque no iónicos de óxido de etileno o propileno, polioxipropileno, monomérico y polimérico, polioxietileno, monomérico y polimérico, poli (vinil amina) con dextrano y/o cadenas laterales de alcanoilo, Brij 35, Triton X-100 y tensioactivos sintéticos ALEC, Exosurf, Survan y Atovaquone, entre otros. Estos tensioactivos se pueden utilizar solos o como parte de un tensioactivo de múltiples componentes en una formulación, o como adiciones unidas covalentemente a los extremos 5' y/o 3' del componente de ácido nucleico de una composición farmacéutica en la presente memoria.

b. Combinaciones

10 Las ANic y formulaciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar a un sujeto solas o utilizarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, agentes antivíricos o anticancerígenos. Por lo tanto, las combinaciones de los compuestos descritos en la presente con otros agentes antivíricos o anticancerígenos o quimioterapéuticos se describen en la presente memoria.

15 Los ejemplos de agentes anticancerígenos o quimioterapéuticos se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica será capaz de determinar qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características específicas de los fármacos y el cáncer en cuestión. Dichos agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de regulación del ciclo celular.

20 En una realización adicional, por lo tanto, se describe en la presente memoria, una combinación que comprende una molécula de ANic de la invención o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable de esta junto con uno o más agentes terapéuticos según se describen en la presente memoria o tal como se conocen de otra forma en la técnica.

25 Los ejemplos de moduladores del receptor de estrógeno que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil)-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

30 Los ejemplos de moduladores del receptor de andrógeno que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

35 Los ejemplos de moduladores del receptor retinoide que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

40 Los ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, improsulfan tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinalespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase WO 00/50032).

45 Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia que se puede utilizar en combinación con los compuestos de la invención es tirapazamina.

50 Los ejemplos de inhibidores de proteasoma que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y bortezomib.

55 Los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rhizoxin, dolastatina, isetonato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida,

TDX258, los epotilones (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses núms. 6 284 781 y 6 288 237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(2S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxiethylaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas y, en particular, la cinesina mitótica humana KSP, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores descritos en las publicaciones PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050 064, WO 03/050 122, WO 03/049 527, WO 03/049 679, WO 03/049 678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de las cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de «inhibidores de histona desacetilasa» que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98, ácido valproico y scriptaid. Se pueden encontrar referencias adicionales sobre otros inhibidores de histona desacetilasa en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. et al. *J. Med. Chem.* 46(24):5097-5116 (2003).

Los inhibidores de cinasas que participan en la progresión mitótica que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de cinasas similares a Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

Los agentes antiproliferativos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos de ARN y ADN no codificantes tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurin, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2' fluorometileno-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil] adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, éster de ácido 5-fluorouracil, alanosina, 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos acoplados a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o específico de célula diana tal como, por ejemplo, Bexxar.

Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes estadounidenses núms. 4 231 938, 4 294 926 y 4 319 039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes estadounidenses núms. 4 444 784, 4 820 850 y 4 916 239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes estadounidenses núms. 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 y 5 180 589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes estadounidenses núms. 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946 y 5 356 896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes estadounidenses núms. 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691 y 5 342 952). Las fórmulas estructurales de estos e inhibidores de HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden utilizar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, «Cholesterol Lowering Drugs», *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y en las patentes estadounidenses núms. 4 782 084 y 4 885 314.

Los ejemplos de inhibidores de prenil-proteína transferasa que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los que se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, la patente estadounidense n.º 5 420 245, la patente estadounidense n.º 5 523 430, la

patente estadounidense n.º 5 532 359, la patente estadounidense n.º 5 510 510, la patente estadounidense n.º 5 589 485, la patente estadounidense n.º 5 602 098, la publicación de patente europea 0 618 221, la publicación de patente europea 0 675 112, la publicación de patente europea 0 604 181, la publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, la patente estadounidense n.º 5 661 152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, la patente estadounidense n.º 5 571 792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y la patente estadounidense n.º 5 532 359. Para acceder a un ejemplo de la función del inhibidor de prenil-proteína transferasa en la angiogénesis véase el *European J. of Cancer*, tomo 35, n.º 9, pp. 1394-1401 (1999).

Los ejemplos de inhibidores de angiogénesis que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina cinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina cinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, fibroblastos o plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueantes de integrina, interferón- α , interleucina-12, pentosan polisulfato, inhibidores de ciclooxigenasa, incluidos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores de ciclooxi-genasa-2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (PNAS, tomo 89, p. 7384 (1992); JNCI, tomo 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., tomo 108, p.573 (1990); Anat. Rec., tomo 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, tomo 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. tomo 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., tomo 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., tomo 75, p. 105 (1997); Cancer Res., tomo 57, p. 1625 (1997); Cell, tomo 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., tomo 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., tomo 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetyl-carbonil)-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos para VEGF (véase, Nature Biotechnology, tomo 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis también se pueden utilizar en los compuestos de la presente invención e incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las vías de coagulación y fibrinólisis que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas e inhibidores de carboxipeptidasa U de bajo peso molecular (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en la publicación PCT WO 03/013 526 y la patente estadounidense n.º de serie 60/349 925 (presentada el 18 de enero de 2002).

Los agentes que interfieren con los puntos de regulación del ciclo celular que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de las cinasas ATR, ATM, Chk1 y Chk2 e inhibidores de las cinasas cdk y cdc y se ejemplifican específicamente mediante 7-hidroxistaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Ciclacel) y BMS-387032.

Los agentes que interfieren con las tirosina cinasas receptoras (RTK) que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y HBV. Los agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK según se describen en Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

Los inhibidores de la vía de proliferación celular y señalización de supervivencia que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de receptores de citocina, inhibidores de HBV, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina cinasas (que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de Akt tales como los descritos en WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344), inhibidores de cinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

Los agentes inductores de apoptosis que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, activadores de los miembros de la familia de los receptores de TNF (incluidos los receptores TRAIL).

Los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos AINE descritos en la patente estadounidense 5 474 995, la patente estadounidense 5 861 419, la patente estadounidense 6 001 843, la patente estadounidense 6 020 343, la patente

estadounidense 5 409 944, la patente estadounidense 5 436 265, la patente estadounidense 5 536 752, la patente estadounidense 5 550 142, la patente estadounidense 5 604 260, la patente estadounidense 5 698 584, la patente estadounidense 5 710 140, WO 94/15932, la patente estadounidense 5 344 991, la patente estadounidense 5 134 142, la patente estadounidense 5 380 738, la patente estadounidense 5 393 790, la patente estadounidense 5 466 823, la patente estadounidense 5 633 272 y la patente estadounidense 5 932 598.

Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en combinación con los compuestos de la invención incluyen: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y que, por lo tanto, son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: parecoxib, CELEBREX® y BEXTRA® o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los ejemplos de inhibidores de angiogénesis que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukrain, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)-fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, esqualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, manopentaosa fosfato sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

Los inhibidores de tirosina cinasa que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, imatinib (STI571), CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974.

Las combinaciones con compuestos distintos de compuestos anticancerígenos también se incluyen en las presentes composiciones y métodos. Por ejemplo, las combinaciones de los presentes compuestos reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de determinadas neoplasias. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por proliferadores de peroxisoma. La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su participación en la angiogénesis se ha informado en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 31:909-913 (1998); J. Biol. Chem. 274:9116-9121 (1999); Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 41:2309-2317 (2000)). Más recientemente, se ha demostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; tanto troglitazona como rosiglitazona maleato inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 119:709-717 (2001)). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinadonas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (descrito en USSN 09/782 856) y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi) fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en USSN 60/235 708 y 60/244 697).

Otra realización descrita en la presente memoria es el uso de los compuestos descritos en la presente memoria en combinación con terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para acceder a una descripción general de las estrategias genéticas para el tratamiento del cáncer véase Hall, et al. (Am J Hum Genet 61:785-789 (1997)) y Kufe et al. (Cancer Medicine, 5ª Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton, 2000). La terapia génica se puede utilizar para suministrar cualquier gen supresor tumoral. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero no se limitan a, p53, que se puede suministrar a través de transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente estadounidense n.º 6 069 134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR («Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice», Gene Therapy, Agosto 5(8):1105-13 (1998)), e interferón gamma (J Immunol 164:217-222 (2000)).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la multirresistencia a fármacos inherente (MDR, por sus siglas en inglés), en particular la MDR asociada a nivel de expresión elevados de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valspodar).

Un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con agentes antieméticos para tratar las náuseas o los vómitos, incluidos los vómitos agudos, retardados, de fase tardía y anticipados, que pueden resultar del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o el tratamiento de los vómitos, se puede utilizar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor de 5HT₃, tales como ondansetrón,

granisetrón, tropisetrón y zatisetrón, agonistas del receptor de GABAB, tales como baclofen, un corticoesteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros como los descritos en las patentes estadounidenses núms. 2 789 118, 2 990 401, 3 048 581, 3 126 375, 3 929 768, 3 996 359, 3 928 326 y 3 749 712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tiorrizidazina y mesorridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, un agente antiemético seleccionado de un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor de 5HT3 y un corticoesteroide se administra como adyuvante para el tratamiento o la prevención de los vómitos que pueden resultar tras la administración de los presentes compuestos.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen extensivamente, por ejemplo, en las patentes estadounidenses núms. 5 162 339, 5 232 929, 5 242 930, 5 373 003, 5 387 595, 5 459 270, 5 494 926, 5 496 833, 5 637 699, 5 719 147; las publicaciones de patente europea núms. EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; las publicaciones de patente internacional PCT núms. WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y las publicaciones de patente británica núms. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. La preparación de tales compuestos se describe extensivamente en las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente.

En una realización, el antagonista del receptor de neuroquinina-1 para uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolino, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se describe en la patente estadounidense n.º 5 719 147.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente para el tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continuo (tal como epoetina alfa).

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente para el tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de los neutrófilos tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos humano, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim y PEG-filgrastim.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un fármaco potenciador inmunológico, tal como evamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o la prevención de enfermedad o cáncer hepático en combinación con otro agente terapéutico de ANic.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inhibidores de γ -secretasa e/o inhibidores de la señalización NOTCH. Dichos inhibidores incluyen compuestos descritos en WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluido LY-450139).

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o la prevención del cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); Aldesleucina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); clorhidrato de bendamustina (Treanda®); bevacuzimab (Avastin®); bexaroteno en cápsulas (Targretin®); bexaroteno en gel (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); brefeldina A; busulfan intravenoso

(Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implante (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucil (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposómica (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); dalteparin sodio inyección (Fragmin®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); dasatinib (Sprycel®); daunorrubicina liposómica (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); degarelix (Firmagon®); Denileucina diftotox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); clorhidrato de dexrazoxano (Totect®); didemnin B; 17-DMAG; docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposómica (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (Masterone Injection®); ecuzimab inyección (Soliris®); disolución B de Elliott (Elliott's B Solution®); eltrombopag (Promacta®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etinil estradiol; etopósido fosfato (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); everolimus comprimidos (Afinitor®); exemestano (Aromasin®); ferumoxitol (Feraheme Injection®); Filgrastim (Neupogen®); floxurridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Aducril®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); geldanamicina; gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxuurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); imatinib mesilato (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); iobengano I 123 inyección (AdreView®); irinotecano (Camptosar®); ixabepilona (Ixempra®); lapatinib comprimidos (Tykerb®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolido (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalén (Uvadex®); 8-metoxipsoralén; mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); mitramicina; fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarrabina (Arranon®); nilotinib (Tasigna®); Nofetumomab (Verluma®); ofatumumab (Arzerra®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); panitumumab (Vectibix®); pazopanib comprimidos (Votrientm®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine®)); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plerixafor (Mozobil®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sodio (Photofrin®); pralatrexato inyección (Foloty®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rapamicina; Rasburicasa (Elitek®); clorhidrato de raloxifeno (Evista®); Rituximab (Rituxan®); romidepsina (Istodax®); romiplostim (Nplate®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); sunitinib maleato (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); temsirolimus (Torisel®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiopurina; tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); ácido trans-retinoico; Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); trietilenomelamina; mostaza uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®); wortmanina; y zoledronato (Zometa®).

En la presente memoria también se describe una combinación que comprende una molécula de ANic de la invención dirigida a un gen junto con otro inhibidor dirigido a un segundo gen diana.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar de manera conveniente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable se describen en la presente memoria.

Para poner en práctica los métodos de administración coordinada de la presente descripción, una molécula de ANic se administra de manera simultánea o secuencial, en un protocolo de tratamiento coordinado, con uno o más agentes terapéuticos secundarios o adicionales descritos en la presente o conocidos en la técnica. La administración coordinada se puede llevar a cabo en cualquier orden, y puede haber un período de tiempo en el que solo uno o ambos (o todos) los agentes terapéuticos activos, de manera individual o conjuntamente, ejerzan sus actividades biológicas. Un aspecto distintivo de todos los métodos de tratamiento coordinados es que la o las moléculas de ANic presentes en una composición desencadenan alguna respuesta clínica favorable, que puede o no producirse junto con una respuesta clínica secundaria proporcionada por el agente terapéutico secundario. Por ejemplo, la administración coordinada de una molécula de ANic con un agente terapéutico secundario, según se contempla en la presente memoria, puede producir una respuesta terapéutica mejorada (p. ej., sinérgica) más allá de la respuesta terapéutica desencadenada por uno o ambos de la molécula de ANic purificada y el agente terapéutico secundario solos.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán de manera simultánea en una formulación farmacéutica combinada.

Por lo tanto, las moléculas descritas se podrían utilizar en combinación con uno o más compuestos, tratamientos o procedimientos conocidos para prevenir o tratar enfermedades, trastornos, condiciones y rasgos descritos en la presente memoria en un sujeto u organismo según se conocen en la técnica, tal como otros inhibidores génicos.

3. Aplicaciones terapéuticas

- 5 El presente conjunto de conocimientos en la investigación de iARN indica la necesidad de métodos que puedan modular la expresión génica para uso terapéutico.

Por lo tanto, en la presente memoria se describe un método para tratar a un sujeto que incluye, pero no se limita a, un humano, que padece una enfermedad o una afección mediada por la acción de una expresión génica diana, donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una molécula de ANic bicatenaria de la invención. En una realización de este aspecto, las moléculas de ANic comprenden una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos complementarios a un ácido nucleico diana. En otras realizaciones, la molécula de ANic comprende cualquier molécula en la presente memoria que tiene la fórmula (A).

En algunas realizaciones de este aspecto, la enfermedad o afección es cáncer, una enfermedad proliferativa, inflamatoria, autoinmunitaria, neurológica, ocular, respiratoria, metabólica, dermatológica, auditiva, hepática, renal o infecciosa según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, las moléculas y composiciones de la presente invención son útiles en un método para el tratamiento del cáncer, enfermedades proliferativas, inflamatorias, autoinmunitarias, neurológicas, oculares, respiratorias, metabólicas, dermatológicas, auditivas, hepáticas, renales o infecciosas.

En determinadas realizaciones, la administración de la molécula de ANic se hace a través de administración local o administración sistémica. En otras realizaciones, en la presente memoria se describe poner en contacto el sujeto u organismo con una molécula de ANic de la invención a través de administración local a los tejidos o células relevantes, tales como células y tejidos pulmonares, tal como a través de administración pulmonar. En otras realizaciones adicionales, en la presente memoria se describe poner en contacto el sujeto u organismo con una molécula de ANic de la invención a través de administración sistémica (tal como a través de administración intravenosa o subcutánea de ANic) a los tejidos o células relevantes en un sujeto u organismo.

Las moléculas de ANic de la invención también se utilizan como reactivos en aplicaciones *ex vivo*. Por ejemplo, los reactivos de ANic se introducen en el tejido o células que se trasplantan a un sujeto para un efecto terapéutico. Las células y/o el tejido pueden derivar de un organismo o sujeto que más tarde recibe el explante, o pueden derivar de otro organismo o sujeto antes del trasplante. Las moléculas de ANic se pueden utilizar para modular la expresión de uno o más genes en las células o tejido, de manera que las células o tejido obtengan un fenotipo deseado o sean capaces de llevar a cabo una función cuando se trasplantan *in vivo*. En una realización, se extraen determinadas células diana de un paciente. Estas células extraídas se ponen en contacto con ANic dirigidos a una secuencia de nucleótidos específica dentro de las células en condiciones adecuadas para la absorción de los ANic por estas células (p. ej., utilizando reactivos de administración tales como lípidos catiónicos, liposomas y similares o utilizando técnicas tales como electroporación para facilitar la administración de los ANic a las células). A continuación, las células se introducen nuevamente en el mismo paciente u otros pacientes.

Para aplicaciones terapéuticas, se administra una dosis farmacéuticamente eficaz de las moléculas de ANic o composiciones farmacéuticas de la invención al sujeto. Una dosis farmacéuticamente eficaz es la dosis necesaria para prevenir, inhibir la aparición o tratar (aliviar un síntoma en alguna medida, preferiblemente todos los síntomas) un estado de enfermedad. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una dosis terapéuticamente eficaz del ANic de la invención para administrar a un sujeto dado, al tomar en cuenta factores tales como el tamaño y peso del sujeto, la extensión de la progresión de la enfermedad o penetración, la edad, salud y sexo del sujeto, la vía de administración, y si la administración es regional o sistémica. En general, un cantidad entre 0,1 µg/kg y 140 mg/kg peso corporal/día de ingredientes activos se administra dependiendo de la potencia del ANic de la descripción. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación unitaria varía dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Los regímenes de dosificación óptimos se pueden calcular a partir de mediciones de la acumulación del fármaco en el cuerpo del paciente. Las moléculas de ANic de la invención se pueden administrar en una única dosis o en múltiples dosis.

Las moléculas de ANic de la presente invención se pueden administrar una vez al mes, una vez a la semana, una vez al día (QD), o divididas en múltiples dosis mensuales, semanales o diarias, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), una vez cada dos semanas. Los expertos en la técnica puede estimar fácilmente las velocidades de repetición para dosificación en función de los tiempos de residencia medidos y concentraciones del fármaco en fluidos o tejidos corporales.

Además, la administración puede ser continua, es decir, todos los días o intermitente. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración de uno a seis días por semana o puede significar una administración en ciclos (p. ej., administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración durante hasta una semana) o puede significar la administración en días alternos.

G. Administración

Las composiciones y formulaciones se pueden administrar en una variedad de modos. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración descritos en la presente memoria incluyen administración oral, bucal, sublingual, parenteral (es decir, intraarticular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular), administración rectal local u otra administración local. En una realización, la composición de la invención se puede administrar mediante insuflación e inhalación. La administración se puede lograr mediante dosis simples o divididas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intravenosa o intraperitoneal mediante una inyección de bolo (véase, p. ej., la patente estadounidense n.º 5 286 634).

Una molécula de ANic con o sin un portador se puede suministrar de manera local por inyección directa o mediante el uso de una bomba de infusión. La inyección directa de las moléculas de ANic de la presente descripción, ya sea subcutánea, intramuscular o intradérmica, se puede llevar a cabo utilizando metodologías de aguja y jeringa estándares, o mediante tecnologías sin agujas, tales como las descritas en Conroy et al., (1999, Clin. Cancer Res. 5:2330) y la publicación PCT n.º WO 99/31262. Por ejemplo, pero sin limitación, las partículas de ácido nucleico lipídicas se pueden administrar mediante inyección directa al sitio de la enfermedad o mediante inyección en un sitio distal del sitio de la enfermedad (véase, por ejemplo, Culver, HUMAN GENE THERAPY, MaryAnn Liebert, Inc., Publishers, Nueva York. pp.70-71(1994)). En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones o composiciones de estas se administran a una célula, sujeto u organismo según se describe en la presente memoria y tal como se conoce generalmente en la técnica.

1. Administración in vivo

En cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, el ANic se puede administrar al sujeto de manera sistémica según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica, ya sea solo como monoterapia o en combinación con terapias adicionales descritas en la presente memoria o según se conocen en la técnica. La administración sistémica puede incluir, por ejemplo, administración pulmonar (inhalación, nebulización etc.) intravenosa, subcutánea, intramuscular, cateterización, nasofaríngea, transdérmica u oral/gastrointestinal según se conoce generalmente en la técnica.

En cualquiera de los métodos de tratamiento o prevención descritos en la presente memoria, el ANic se puede administrar al sujeto de manera local o a los tejidos locales según se describe en la presente memoria o se conoce de otra forma en la técnica, ya sea solo como monoterapia o en combinación con terapias adicionales según se conocen en la técnica. La administración local puede incluir, por ejemplo, inhalación, nebulización, cateterización, implantación, inyección directa, aplicación dérmica/transdérmica, parches, colocación de stent, gotas óticas/oculares, o administración por la vena portal a tejidos relevantes, o cualquier otra técnica, método o procedimiento de administración local, según se conoce generalmente en la técnica.

En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones y composiciones de estas se administran al hígado según se conoce generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Wen et al., 2004, World J Gastroenterol., 10, 244-9; Murao et al., 2002, Pharm Res., 19, 1808-14; Liu et al., 2003, gene Ther., 10, 180-7; Hong et al., 2003, J Pharm Pharmacol., 54, 51-8; Herrmann et al., 2004, Arch Virol., 149, 1611-7; y Matsuno et al., 2003, gene Ther., 10, 1559-66).

En una realización, en la presente memoria se describe el uso de métodos para suministrar las moléculas de ANic de la presente invención a células hematopoyéticas, incluidos monocitos y linfocitos. Estos métodos se describen en detalle en Hartmann et al., 1998, J. Pharmacol. Exp. Ther., 285(2), 920-928; Kronenwett et al., 1998, Blood, 91(3), 852-862; Fillion and Phillips, 1997, Biochim. Biophys. Acta., 1329(2), 345-356; Ma and Wei, 1996, Leuk. Res., 20(11/12), 925-930; y Bongartz et al., 1994, Nucleic Acids Research, 22(22), 4681-8.

En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones o composiciones de estas se administran de manera directa o tópica (p. ej., localmente) a la dermis o folículos según se conoce generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Brand, 2001, Curr. Opin. Mol. Ther., 3, 244-8; Regnier et al., 1998, J. Drug Target, 5, 275-89; Kanikkannan, 2002, BioDrugs, 16, 339-47; Wraight et al., 2001, Pharmacol. Ther., 90, 89-104; y Preat and Dujardin, 2001, STP PharmaSciences, 11, 57-68). En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones o composiciones de estas se administran de manera directa o tópica utilizando una formulación de gel hidroalcohólica que comprende alcohol (p. ej., etanol o isopropanol), agua y opcionalmente incluye agentes adicionales tales como miristato de isopropilo y carbómero 980. En otras realizaciones, los ANic se formulan para administración tópica a la cavidad nasal. Las preparaciones tópicas se pueden administrar mediante una o más aplicaciones por día al área afectada; se pueden utilizar, de manera favorable, vendajes oclusivos sobre áreas de piel. El suministro continuo o prolongado se puede lograr mediante un sistema de depósito adhesivo.

En una realización, una molécula de ANic de la invención se administra iontoforéticamente, por ejemplo, a un órgano o compartimento específico (p. ej., el ojo, la parte posterior del ojo, corazón, hígado, riñón, vejiga, próstata, tumor, SNC, etc.). Los ejemplos no limitantes de suministro iontoforético se describen, por ejemplo, en WO 03/043689 y WO 03/030989.

En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones o composiciones de estas se administran al pulmón según se describe en la presente memoria y tal como se conoce generalmente en la técnica. En otra realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones o composiciones de estas se administran a tejidos y células pulmones según se describe en las publicaciones de patentes estadounidenses núms. 2006/0062758; 2006/0014289; y 2004/0077540.

2. Aerosoles y dispositivos de suministro

a. Formulaciones de aerosol

Las composiciones de la presente invención, solas o en combinación con otros componentes adecuados se pueden preparar como formulaciones en aerosol (es decir, se pueden «nebulizar») para que se administren mediante inhalación (por ejemplo, por vía intranasal o intratraqueal) (véase, Brigham et al., Am. J. Sci., 298:278 (1989)). Las formulaciones en aerosol se pueden ubicar en propelentes presurizados aceptables, tales como, diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

En una realización, las moléculas de ANic de la invención y formulaciones de estas se administran a través de suministro pulmonar, tal como por inhalación de un aerosol o formulación secada por pulverización administrada mediante un dispositivo de inhalación o nebulizador, que proporciona una absorción local rápida de las moléculas de ácido nucleico en los tejidos pulmonares relevantes. Las composiciones de partículas sólidas que contienen partículas secas respirables de composiciones de ácido nucleico micronizadas se pueden preparar al triturar composiciones de ácido nucleico secas o liofilizadas y luego pasar la composición micronizada a través de, por ejemplo, un tamiz de malla 400 para descomponer o separar los aglomerados grandes. Una composición de partículas sólidas que comprende las composiciones de ANic de la invención puede contener opcionalmente un dispersante que sirve para facilitar la formación de un aerosol, así como otros compuestos terapéuticos. Un dispersante adecuado es lactosa, que se puede combinar con el compuesto de ácido nucleico en cualquier relación adecuada, tal como una relación 1 a 1 en peso.

Las composiciones para pulverización que comprenden moléculas de ANic o composiciones de la invención se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, tal como un inhalador dosificador, con el uso de un propelente licuado adecuado. En una realización, las composiciones de aerosol descritas en la presente memoria adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una disolución y contienen generalmente una molécula de ANic que comprende la fórmula (A), y un propelente adecuado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de estos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de estos. La composición en aerosol opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales conocidos en la técnica tales como tensioactivos. Los ejemplos no limitantes incluyen ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o derivado tal como los descritos en WO94/21229 y WO98/34596 y codisolventes, por ejemplo, etanol. En una realización, una formulación de aerosol farmacéutica descrita en la presente memoria que comprende un compuesto de la invención y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de estos como propelente, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

Las formulaciones de aerosol descritas en la presente memoria pueden tamponarse mediante la adición de agentes tampón adecuados.

Las formulaciones de aerosol pueden incluir aditivos opcionales que incluyen conservantes si la formulación no se prepara de forma estéril. Los ejemplos no limitantes incluyen, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, saborizantes, aceites volátiles, agentes tampón y emulsionantes y otros tensioactivos de formulación. En una realización, se utilizan vehículos de fluorocarbono o perfluorocarbono para reducir la degradación y proporcionar composiciones de suspensión particulada no líquida biocompatible de la invención más seguras (p. ej., ANic y/o formulaciones LNP de estos). En otra realización, un dispositivo que comprende un nebulizador suministra una composición de la invención (p. ej., ANic y/o formulaciones LNP de estos) que comprende fluoroquímicos que son bacteriostáticos para reducir, de esta manera, el potencial de crecimiento microbiano en los dispositivos compatibles.

Las cápsulas y cartuchos que comprenden la composición de la invención para su uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como, lactosa o almidón. En una realización, cada cápsula o cartucho contiene una molécula de ANic que comprende la fórmula (A) y uno o más excipientes. En otra realización, el compuesto de la invención se puede presentar sin excipientes tales como lactosa.

Las composiciones de aerosol descritas en la presente memoria se pueden administrar al sistema respiratorio como una formulación que incluye partículas de tamaño respirable, p. ej., partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la nariz, boca y laringe tras la inhalación y a través de los bronquios y alvéolos de los pulmones. En general, las partículas respirables tienen un tamaño en un intervalo de alrededor de 0,5 a 10 micrones. En una realización, el intervalo de las partículas puede ser de 1 a 5 micrones. En otra realización, el intervalo de las partículas puede ser de 2 a 3 micrones. Las partículas de tamaño no respirable que se incluyen en el aerosol tienden a depositarse en la garganta y tragarse, por lo tanto, la cantidad de partículas no respirables en el

aerosol se minimiza. Para la administración nasal, se prefiere el tamaño de partícula en el intervalo de 10-500 µm para garantizar la retención en la cavidad nasal.

5 En algunas realizaciones, una composición de ANic de la invención se administra tópicamente a la nariz, por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis, a través de formulaciones de aerosol presurizadas, formulaciones acuosas administradas a la nariz mediante una bomba presurizada o mediante nebulización. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo a estos efectos. En determinadas realizaciones, las formulaciones acuosas para la administración de la composición de la invención al pulmón o nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes tampón, agentes de modificación de la tonicidad y similares.

b. Dispositivos

10 Las moléculas de ANic de la invención se pueden formular y suministrar como partículas y/o aerosoles según se describió anteriormente y dispensarse desde diversos dispositivos de aerosolización conocidos por los expertos en la técnica.

15 Los aerosoles de partículas líquidas o no líquidas que comprenden una molécula de ANic o formulación de la invención se pueden producir mediante cualquier medio adecuado, tal como con un dispositivo que comprende un nebulizador (véanse, por ejemplo, la patente estadounidense 4 501 729) tal como nebulizadores ultrasónicos o de chorro de aire.

20 Los aerosoles de partículas sólidas que comprenden una molécula de ANic o formulación de la invención y tensioactivo se pueden producir con cualquier generador de aerosol particulado sólido. Un tipo de generador de aerosol de partículas sólidas utilizado con las moléculas de ANic de la invención es un insuflador. Un segundo tipo de generador de aerosol ilustrativo comprende un inhalador dosificador («MDI», por sus siglas en inglés). Los MDI que contienen moléculas de ANic o formulaciones descritas en la presente memoria se pueden preparar mediante métodos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, antes y WO96/32099).

Las moléculas de ANic también se pueden formular como una formulación fluida para suministrarse a partir de un dispensador de fluido, tales como los descritos e ilustrados en WO05/044354.

25 En determinadas realizaciones descritas en la presente memoria, los dispositivos nebulizadores se utilizan en aplicaciones para sujetos conscientes que respiran espontáneamente y para sujetos con ventilación controlada de todas las edades. Los dispositivos nebulizadores se pueden utilizar para el suministro tópico y sistémico dirigido del fármaco al pulmón. En una realización, se utiliza un dispositivo que comprende un nebulizador para suministrar una molécula de ANic o formulación de la invención localmente al pulmón o tejidos pulmonares. En otra realización, se utiliza un dispositivo que comprende un nebulizador para suministrar una molécula de ANic o formulación de la invención sistémicamente.

H. Otras aplicaciones/usos de moléculas de ANic de la invención

Las moléculas de ANic de la invención se pueden utilizar también para aplicaciones de diagnóstico, aplicaciones de investigación y/o para la fabricación de medicamentos.

35 En un aspecto, en la presente memoria se describe un método para diagnosticar una enfermedad, rasgo o afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición de la invención en condiciones adecuadas para el diagnóstico de la enfermedad, rasgo o afección en el sujeto.

40 En una realización, las moléculas de ANic de la invención se utilizan para disminuir o inhibir la expresión de proteínas que surge de polimorfismos haplotípicos que se asocian a un rasgo, enfermedad o afección en un sujeto u organismo. El análisis de genes, o de los niveles de proteína o ARN se puede utilizar para identificar a los sujetos con dichos polimorfismos o a aquellos sujetos que están en riesgo de desarrollar los rasgos, afecciones o enfermedades descritos en la presente memoria. Estos sujetos son aptos para el tratamiento, por ejemplo, el tratamiento con moléculas de ANic de la invención y cualquier otra composición útil para tratar enfermedades relacionadas con la expresión génica diana. De este modo, el análisis de los niveles de proteínas o ARN se puede utilizar para determinar el tipo de tratamiento y la duración del tratamiento para tratar a un sujeto. Se puede utilizar la monitorización de los niveles de proteínas o ARN para predecir el desenlace clínico del tratamiento y para determinar la eficacia de los compuestos y composiciones que modulan el nivel y/o actividad de determinados péptidos y/o proteínas asociadas a un rasgo, trastorno, afección o enfermedad.

50 En otra realización, en la presente memoria se describe el uso de ácido nucleico bicatenario según la invención para uso en la fabricación de un medicamento. En una realización, el medicamento es para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de uno o más genes diana. En una realización, el medicamento es para uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección en la presente memoria o conocida de otra forma en la técnica. En algunas realizaciones, el medicamento es para el tratamiento del cáncer.

55 En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención son para uso en un método para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección contemplada en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, las moléculas de ANic de la invención son para uso en un método para tratar el cáncer.

I. EJEMPLOS

5 A continuación, la invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados.

Ejemplo 1: Identificación de moléculas de ANic estabilizadas de potencia elevada con duración prolongada

10 El desarrollo de ARNic terapéuticos con propiedades similares a fármacos depende de la incorporación de modificaciones químicas para mejorar la duración de la inactivación del ARN y la potencia mientras se minimizan los efectos no específicos (no diana) y la estimulación de la inmunidad innata. La diversidad creciente de portadores de suministro de ARNic se ha expandido más allá de las nanopartículas encapsuladas en lípidos tradicionales para incluir conjugados con polímero dinámicos y la conjugación con diversos ligandos de direccionamiento que incluyen anticuerpos, azúcares y colesterol. Muchas de estas estrategias de suministro exponen la carga de ARNic a las nucleasas del suero y/o celulares que pueden comprometer la integridad estructural y la eficacia in vivo de los ARNic no modificados y los ARNic modificados que no se han optimizado para estabilidad ante nucleasas. Además, estas estrategias de suministro alternativas emplean ligandos de direccionamiento y mecanismos de escape endosómico diferentes que exponen, de esta manera, la carga de ARNic a diferentes microentornos celulares con pH y contenido de nucleasas diversos. Por lo tanto, se necesita la optimización de la estabilidad de los ARNic para el desarrollo de ARNic terapéuticos con compatibilidad de plataforma de suministro cruzada y duración potencialmente mejorada debido a la mejora de los atributos de estabilidad junto con los perfiles de farmacocinética y farmacodinamia de la molécula de ARNic.

25 Se demuestra que las moléculas de ANic modificadas descritas en la presente memoria (véanse, por ejemplo, las secuencias descritas a continuación con referencia a las secuencias específicas en la **Tabla 1**) mejoran significativamente la estabilidad en suero mientras se mantiene una potencia contundente. Los criterios de modificación descritos en la presente se pueden aplicar a cualquier secuencia de ARNic. Además, se demuestra que la presencia de las modificaciones 2'-desoxi-2'-fluro y en particular las modificaciones en purina 2'-desoxi-2'-fluro junto con modificaciones en pirimidina 2'-O-metilo, son importantes para la duración óptima de la inactivación del ARNic in vivo.

30 Los portadores de suministro de nanopartículas lipídicas (LNP) tradicionales encapsulan el ARNic y, por lo tanto, limitan la exposición a las nucleasas séricas tras la dosificación intravenosa de complejos ARNic-LNP en animales. La adopción de plataformas de administración alternativas tales como conjugados con polímero (PC) o acoplamiento directo de ligandos de direccionamiento de suministro (p. ej., colesterol) expone la molécula de ARNic molécula a las nucleasas séricas y entornos intracelulares potencialmente hostiles. Por consiguiente, el desarrollo de ARNic estabilizados con estrategias que se pueden aplicar a los ARNic independientemente de la secuencia para mejorar la estabilidad ante nucleasas/química mientras se mantiene el requisito de inactivación del ARN y la potencia es útil junto con plataformas de portador de suministro heterogéneas.

El motivo de modificación Sci10

40 El motivo de modificación Estab 07/35 (véase la Tabla 8) es una combinación de purinas 2'-desoxi (2'H) y pirimidinas 2'-desoxi-2'-fluro (2'F) en la cadena pasajera y purinas 2'-O-metilo (2'-OMe) y purinas 2'-desoxi-2'-fluro (2'F) en la cadena guía. Cuando se aplicó a ARNic de ApoB (9514), se demostró que el motivo 07/35 tenía una estabilidad en suero de la cadena pasajera elevada, sin embargo, la cadena guía era susceptible a degradación por nucleasas (véase la Figura 11) en suero. La adición de un enlace de fosforotioato en los extremos 3' de ambas cadenas (motivo 07H/35N) mejoró la estabilidad. Una modificación de fosforotioato adicional en el extremo 5' de la cadena guía (motivo 07H/35U2) mejoró adicionalmente estabilidad. El motivo de modificación RNASci10 representa un alejamiento del motivo de modificación 07/35 en el que las purinas se modifican 2'F y las pirimidinas se modifican 2'OMe, y posición la 14 (contado desde el extremo 5' de la cadena guía) de la cadena guía es un nucleótido 2'F independientemente de la identidad de purina o pirimidina subyacente (véase la Figura 11). El motivo de modificación Sci10 muestra una estabilidad mejorada de la cadena pasajera y guía mientras se conserva la inactivación del ARNm in vitro y la potencia es comparable a la del motivo 07/35 (véase la Figura 11 y la Tabla 2).

50 Efectos de la posición 14

La posición 14 de la cadena guía puede ser sensible a modificaciones del azúcar 2'-ribosa específicas. Una evaluación de la modificación 2'F, 2'OMe y 2'H de esta posición se llevó a cabo con 7 secuencias ARNic no modificadas de otra forma (véase la Figura 12). El contenido de 2'OMe en esta posición se toleró escasamente, mientras que 2'H se toleró razonablemente con respecto a los ARNic no modificados en esta posición (es decir, 2'OH en la posición 14). Sin embargo, 2'F se toleró bien e incluso se observó un ligera mejora en la inactivación del ARNm con respecto al no modificado. Por lo tanto, una realización descrita en la presente memoria incluye un resto 2'F en la posición 14 de la cadena guía (independientemente de la identidad de pirimidina o purina subyacente) de

cualquier molécula de ANic descrita en la presente memoria (p. ej., una molécula de ANic que tiene la fórmula A en la presente memoria o según se describe en la Tabla 8).

Los ARNic de ApoB descritos en la Figura 11 se acoplaron covalentemente a un conjugado con polímero a través de un enlazador de disulfuro en el extremo 5' de la cadena pasajera y se evaluaron para determinar la inactivación del ARNm en hígados de ratón in vivo. El día 2 del estudio in vivo, la inactivación del ARNm de ApoB mediante el conjugado con polímero (PC) Sci10 superó la medida para el motivo 07/35 evaluado (Figura 13A-B, Tabla 2). La separación entre las químicas de Sci10 y 07/35 se extendió el día 7 de los estudios in vivo, lo cual demuestra la duración contundente de la inactivación del ARNm hasta los 21 días (Figura 13B, Tabla 2).

La química de modificación Sci10 también fue eficaz cuando se suministró mediante formulaciones de nanopartículas lipídicas (LNP) (Figura 14, Tabla 3). Un tercer estudio in vivo independiente con ARNic suministrados por PC demostró determinadas ventajas del motivo Sci10 con respecto al motivo 07/35 (Figura 14A). Sin embargo, cuando se suministra con LNP el motivo 07/35 es eficaz de la misma forma que Sci10. Esto se puede atribuir probablemente a la encapsulación de la carga de ARNic y a la protección contra las nucleasas séricas indicada para las plataformas de suministro de LNP. Además, cabe señalar las diferencias dependientes del portador de suministro en la duración de la inactivación del ARNm el día 7 de los estudios in vivo. La construcción Sci10 suministrada por PC es 4 veces más activa que cualquier ARNic suministrado por LNP en el mismo punto de tiempo del día 7.

La incorporación de fosforotioatos en las posiciones 1-3 de la cadena guía puede mejorar la estabilidad de la cadena guía, véase, por ejemplo, 07H/35N y 07H/35U2 (Figura 11). Sin embargo, cada incorporación de fosforotioato puede generar mezclas de productos quirales y la modificación de fosforotioato puede ser sensible a inversión oxidativa a un enlace de fosfodiéster. Por lo tanto, se evaluó el conjunto identificado de modificaciones de 2' ribosa en las posiciones 1-3 de la cadena guía para determinar su estabilidad in vitro y la inactivación de ARNm/potencia (Figura 15 y Tabla 4). Estos cuatro motivos de modificación en 5' de la cadena guía se toleran, conservan los niveles de inactivación del ARN y tienen perfiles de estabilidad equivalente a los de los fosforotioatos que reemplazan. Por lo tanto, estos motivos de modificación de 2' ribosa en 5' de la cadena guía se prefieren debido a su capacidad para reemplazar a los fosforotioatos mientras se conservan las propiedades de estabilidad beneficiosas. Esto se extiende in vivo donde los cuatro motivos de modificación en 5' de la cadena guía tienen niveles equivalentes de inactivación de ARNm y duración (Figura 16 y Tabla 4).

Después de demostrar el valor del motivo de modificación Sci10 para ApoB (9514), se seleccionó otro ARNic para evaluar si el motivo de modificación Sci10 podría aplicarse a múltiples ARNic de secuencias variables. La Figura 17 muestra la inactivación del ARNm in vitro y la estabilidad en suero para una serie de ARNic de SSB (291). Tal como con ApoB, el motivo de modificación basado en 07/35 tuvo una estabilidad en suero menor. Sin embargo, el motivo de modificación Sci10 que contiene fosforotioatos en el extremo 5' de la guía fue sorprendentemente inestable. Una inspección de la secuencia de nucleótidos de la cadena guía en 5' identificó un motivo «UA» en las posiciones 2-3. Este motivo de secuencia es susceptible a actividad de escisión por nucleasas. Por ejemplo, las preferencias de secuencia de actividades similares a ribonucleasa en las plantillas de ARN incluyen los motivos UA, CA, UG y CG que son susceptibles a las nucleasas. Debido a que las pirimidinas que preceden a un residuo de adenosina parecen ser más susceptibles, este motivo se indica como «YA» en la Figura 17 donde «Y» representa pirimidinas. De manera interesante, la aplicación de los motivos de modificación de 2' ribosa descritos para ApoB (Figura 15) confieren una mejora notable en la estabilidad en suero de la cadena guía de estos ARNic. Esta observación destaca otra carga del uso de fosforotioatos para la estabilidad en suero, en el contexto de focos de escisión por nucleasas los fosforotioatos son menos eficaces mientras que las modificaciones de 2' ribosa confieren una estabilidad ante nucleasas contundente (Tabla 5). Se seleccionaron dos de los motivos de modificación Sci10 (Sci10dfm y Sci10ffd) para pruebas in vivo (Figura 18). En comparación con el motivo de modificación 07/35, los dos Sci10 con selecciones de motivo de modificación en el extremo 5' específicas presentan una inactivación de ARN significativa que se extiende hasta 3 semanas in vivo (Figura 18 y Tabla 5).

Dadas las propiedades favorables del motivo de Sci10, incluidas la estabilidad ante nucleasas mejorada, la duración in vivo significativa de la inactivación y la retención de la potencia del ARNic; el solicitante eligió evaluar la contribución de las modificaciones de purina 2'F a ApoB (9514). El motivo de modificación Sci11 retira las modificaciones de purina 2'F de la cadena pasajera y las reemplaza con 2'OH, mientras que el motivo de modificación Sci07f retira el contenido de modificación de purina 2'F de las cadenas pasajera y guía. Cabe señalar que la modificación 2'F en la posición 14 de la cadena guía se conserva. Se observó que la inactivación in vitro del ARNm y la estabilidad en suero fueron casi equivalentes entre estos ARNic, aunque el motivo Sci11 demostró una estabilidad en suero ligeramente reducida (Figura 19A). Sin embargo, cuando se evaluaron in vivo, hubo una separación significativa y notable entre estos ARNic (Figura 19B) en relación con su actividad. Los motivos Sci10 y Sci11 demostraron una inactivación equivalente el día 2 mientras que el motivo Sci07f resultó sorprendentemente comprometido en la comparación. A medida que se prosiguió con la medición de la inactivación del ARN de ApoB en los puntos de tiempo del día 7, 14 y 21, se volvió evidente que el motivo Sci10 tiene una duración superior (Figura 19B y Tabla 6). Estos datos, tomados juntos, sugieren que el contenido de purina 2'F en la cadena pasajera y guía del motivo Sci10 confiere una propiedad favorable. Para investigarlo, se homogenizaron los hígados de ratones tratados con el ARNic y se utilizó espectrometría de masas para evaluar el metabolismo in vivo de los ARNic suministrados por PC (Figura 19C). Se halló que el ARNic de Sci10 solo tenía sitios de metabolismo menores,

definidos como menos del 10 % de la cadena primaria en 48 horas. Cuando se retiran las purina modificadas por 2'F de la cadena pasajera (Sci11) hay un aumento en los principales sitios de metabolismo como resultado en las cadenas pasajera y guía. El metabolismo de la cadena guía se puede atribuir a la pérdida de la naturaleza protectora contra nucleasas de una estructura doble intacta. En otras palabras, una cadena pasajera lábil puede exponer a la cadena guía a degradación por nucleasas. Cuando se retiran las purinas 2'F de las cadenas pasajera y guía (Sci07f), la estabilidad in vivo del ARNic se ve comprometida adicionalmente.

Una evaluación similar del contenido 2'F se extendió a ARNic de SSB (291). Las purinas 2'F de los motivos Sci10dfm y Sci10ffd (véanse las Figuras 17 y 18) se reemplazaron con 2'OH y resultaron en los ARNic Sci07dfm y Sci07ffd (Figura 20A). Tal como con ApoB, la inactivación del ARNm in vitro y la estabilidad de los ARNic Sci07 y Sci10 fue comparable en gran medida. Sin embargo, in vivo hubo una diferencia marcada en la inactivación del ARNm y la duración entre estos dos motivos (Figura 20B). Los ARNic Sci10 que contienen purina 2'F poseen una inactivación inicial superior que persistió al menos 3 semanas in vivo, mientras que los ARNic Sci07 sin el contenido 2'F tuvieron una inactivación inicial escasa y duración limitada (Tabla 7). La recapitulación en SSB (291) de la dependencia observa en ApoB del contenido de 2'F, específicamente modificaciones purina 2'F en combinación con pirimidina 2'OMe, sugiere que el contenido 2'F y su contribución a la duración in vivo es un fenómeno general.

Un estudio de seguimiento evaluó la tolerancia del motivo de modificación Sci10 en 80 secuencias de ApoB, SSB y PHD2 diferentes. El motivo Sci10 se aplicó a múltiples secuencias diana diferentes y se evaluó la actividad de inactivación in vitro en comparación con los testigo modificados mínimamente correspondientes. El motivo de modificación mínimo (09H/10N) tiene ribonucleótidos (2'OH) en todas las posiciones de la estructura doble con prolongaciones de uridina 2'-OMe con un único residuo de tioato entre las 2'OMe-U en el extremo 3' de cada cadena. Al comparar la inactivación in vitro de dos ARNic diferentes (09H/10N mínimamente modificado con respecto a Sci10) correspondientes a la misma secuencia, se evaluó el impacto de la modificación Sci10 en una amplia variedad de secuencias de ARNic diferentes. Este análisis incluye 29 secuencias de ApoB diferentes, 24 secuencias de PHD2 diferentes y 27 secuencias de SSB diferentes (véanse las Tablas 10, 11 y 12, respectivamente). La inactivación del ARNm diana se midió a concentraciones de 10nM y 1nM para determinar el impacto de la modificación Sci10 sobre la potencia de los ARNic evaluados. La comparación entre 09H/10N y Sci10 se llevó a cabo en pares para cada una de las 80 secuencias de ARNic diferentes. La diferencia en la inactivación (en log 2) se calculó restando los niveles de inactivación de 09H/10N de los medidos para el motivo Sci10. Los valores positivos indican que el motivo Sci10 es más activo que el 09H/10N mínimamente modificado; un resultado inesperado para ARNic altamente modificados. Los valores negativos indican que la modificación Sci10 fue menos activa con respecto a 09H/10N. La variación experimental y la precisión del ensayo qPCR es aproximadamente 0,5 (log2). Por lo tanto, los valores dentro del 0,5 de 09H/10N se consideran que son equivalentes en la inactivación general y, por lo tanto, se toleran de la misma forma. Estos datos se resumen en la Tabla 13

En conclusión, se demuestra que la incorporación de modificaciones de pirimidina 2'OMe y purina 2'F en las cadenas pasajera y guía de los ARNic mejora la estabilidad en suero del ARNic. Este motivo de modificación RNASci10 mejora la estabilidad del ARNic mientras conserva la potencia de la inactivación del ARN. RNASci10 proporciona compatibilidad con portadores de suministro de ARN tales como los conjugados con polímero y conjugados con ligando donde el ARNic se expone al suero y/o a entornos celulares hostiles. Además, este motivo de modificación mejora la duración de la inactivación del ARN mediada por ARNic in vivo a través de un mecanismo que parece beneficiarse de la presencia de modificaciones 2'F, específicamente modificaciones de purina 2'F combinada con pirimidina 2'OMe. La combinación del motivo de modificación RNASci10 con modificaciones identificadas independientemente en las posiciones 1-3 del extremo 5' de la cadena guía resulta en ARNic que están 100 % modificados y poseen estabilidad, potencia y duración in vivo altas. Debido a su inherente estabilidad ante nucleasas, los ARNic que contiene estos motivos de modificación se pueden acoplar a ligandos de direccionamiento en la célula o tejido (p. ej. anticuerpos, azúcares o colesterol) para crear ARNic de autosuministro eficaces.

Materiales y métodos

Síntesis de ANic

Para cada oligonucleótido de una secuencia diana, se sintetizaron las dos cadenas individuales, complementarias del ANic por separado utilizando una síntesis en sólida síntesis, luego se purificaron por separado mediante extracción en fase sólida de fase inversa (SPE, por sus siglas en inglés). Las cadenas complementarias se aparearon para formar la cadena doble (estructura doble) y se suministraron en la concentración deseada y el tampón elegido.

En resumen, los oligonucleótidos monocatenarios se sintetizaron utilizando química de fosforamidita en un sintetizador en fase sólida automatizado, utilizando los procedimientos según se conocen generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, la solicitud estadounidense n.º 12/064 014). Se cargó una columna de síntesis con soporte sólido derivado con el primer residuo nucleosídico (natural o químicamente modificado). La síntesis se inició mediante la destrilación del grupo 5'-O-dimetoxitritilo lábil al ácido para liberar el 5'-hidroxilo. Se suministraron una fosforamidita protegida adecuadamente y un activador adecuado de manera simultánea a la columna de síntesis lo que resultó en el acoplamiento de la amidita con el 5'-hidroxilo. A continuación, se lavó la columna con un disolvente, tal como acetonitrilo. Se bombeó una disolución oxidante, tal como una disolución de yodo, a través de la columna

5 para oxidar el enlace fosfita triéster P(III) en su análogo fosfotriéster P(V). Los grupos 5'-hidroxilo que no hicieron reaccionar se cubrieron utilizando reactivos tales como anhídrido acético en presencia de 2,6-lutidina y N-metilimidazol. El ciclo de alargamiento se retomó con la etapa de destrilación para la siguiente incorporación de fosforamida. Este proceso se repitió hasta que se sintetizó la secuencia deseada. La síntesis concluyó con el grupo protector de la porción terminal en 5' final (trilito o 5'-O-dimetoxitritilo).

Tras la finalización de la síntesis, el soporte sólido y el oligonucleótido asociado se secaron en presión de argón o al vacío. Se agregó una base acuosa y la mezcla se calentó para producir la escisión del enlace succinilo, la retirada del grupo protector fosfato de cianoetilo y la desprotección de la protección de amina exocíclica.

10 El siguiente proceso se llevó a cabo en cadenas simples que no contienen ribonucleótidos. Después de tratar el soporte sólido con la base acuosa, la mezcla se filtró para separar el soporte sólido del material de síntesis bruto desprotegido. El soporte sólido luego se enjuagó con agua, que se combinó con el filtrado. La disolución básica resultante permite la retención del grupo 5'-O-dimetoxitritilo para que permanezca en la posición terminal en 5' (triliton).

15 Para las cadenas simples que contienen ribonucleótidos, se llevó a cabo el siguiente proceso. Después de tratar el soporte sólido con la base acuosa, la mezcla se filtró para separar el soporte sólido del material de síntesis bruto desprotegido. El soporte sólido luego se enjuagó con dimetilsulfóxido (DMSO), que se combinó con el filtrado. Se agregó reactivo de fluoruro, tal como trihidrofluoruro de trietilamina, a la mezcla y la disolución se calentó. La reacción se aplacó con el tampón adecuado para proporcionar una disolución de cadena simple bruta con el grupo 5'-O-dimetoxitritilo en la posición terminal en 5' final.

20 La disolución de triliton de cada cadena simple bruta se purificó utilizando purificación cromatográfica, tal como purificación por SPE RPC. La naturaleza hidrófoba del grupo trilito permite una retención más fuerte del oligo de longitud completa deseado que las secuencias de falla truncadas no trilitadas. Las secuencias de falla se lavaron selectivamente de la resina con un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo de porcentaje bajo. Los oligonucleótidos conservados luego se destrilaron en la columna con ácido trifluoroacético para retirar el grupo trilito lábil a ácido. El ácido residual se lavó de la columna, se llevó a cabo un intercambio de sal y se comenzó una desalinización final del material. El oligo de longitud completa se recuperó en forma purificada con un disolvente orgánico acuoso. El producto final luego se analizó para determinar su pureza (HPLC), identidad (Maldi-TOF MS) y rendimiento (UV A₂₆₀). Los oligos se secaron a través de liofilización o condensación al vacío.

30 *Apareamiento:* En función del análisis del producto, los oligos secos se disolvieron en tampones adecuados y después se mezclaron en cantidades molares iguales (calculadas utilizando el coeficiente de extinción teórico) de las cadenas oligonucleotídicas codificantes y no codificantes. La disolución luego se analizó para determinar la pureza de la estructura doble mediante métodos cromatográficos y la concentración final deseada. Si el análisis indicaba un exceso de cualquier cadena, a continuación la cadena que no estaba en exceso adicional se titulaba hasta que se completaba la formación de estructuras dobles. Cuando el análisis indicaba que se había alcanzado la pureza del producto diana el material se suministraba y estaba listo para su uso.

35 Etapas de síntesis adicionales para preparaciones comerciales

Luego de que el análisis indica que se ha alcanzado la pureza del producto diana después de la etapa de apareamiento, el material se transfiere al sistema de filtración de flujo tangencial (TFF) para la concentración y desalinización, en lugar de hacerlo antes de la etapa de apareamiento.

40 *Ultrafiltración:* La disolución de producto apareado se concentra utilizando el sistema TFF que contienen una membrana de corte de peso molecular adecuada. Tras la concentración, la disolución de producto se desaliniza a través de diafiltración utilizando agua Milli-Q hasta que la conductividad del filtrado es la del agua.

45 *Liofilización:* La disolución concentrada se transfiere a una botella, se congela rápidamente y se acopla a un liofilizador. A continuación, el producto se liofiliza hasta formar un polvo. La botella se retira del liofilizador y a continuación está lista para su uso.

Ensayos de RT-qPCR (Barridos primarios y curvas de respuesta a la dosis)

Se cultivaron células Hepal-6 en medio Eagle modificado de Dulbecco complementado con suero fetal bovino al 10 %, penicilina-estreptomina al 1 % y bicarbonato de sodio al 1 %. Estas células se colocaron en placas en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 3000 células/pocillo 24 horas antes de la transfección.

50 Las transfecciones se llevaron a cabo utilizando medios Opti-MEM I Reduced Serum Media y Lipofectamine RNAiMAX según las instrucciones de los fabricantes. Las concentraciones de ARNiC finales son 10nM y 1nM para los barridos primarios. Las concentraciones de ARNiC finales para las curvas de respuesta a la dosis (ssDRC, por sus siglas en inglés) están en el intervalo de 40nM a 0,002nM a lo largo de una curva de titulación de 8 puntos, 4 veces.

Veinticuatro horas después de la transfección, las células se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato y se procesaron utilizando el kit TaqMan Gene Expression Cells-to-CT™, según las instrucciones del fabricante, para extraer el ARN, sintetizar el ADNc y llevar a cabo la RT-qPCR utilizando un conjunto de sonda/cebador específico para SSB o ApoB Taqman en un ABI Prism 7900HT Sequence Detector.

5 Las condiciones de transcripción inversa fueron las siguientes: 60 minutos a 37 °C y posteriormente 5 minutos a 95 °C. Las condiciones de RT-qPCR fueron las siguientes: 2 minutos a 50 °C, 10 minutos a 95 °C, luego 40 ciclos de 15 segundos a 95 °C y 1 minutos a 60 °C. Los niveles de ARNm de GAPDH se utilizaron para la normalización de los datos. La inactivación de SSB/ApoB se calculó como el cambio doble en el ADNc de SSB/ApoB medido en células tratadas experimentalmente con respecto al ADNc de SSB/ApoB en células tratadas testigo, sin direccionamiento:

10 Ensayos de estabilidad in vitro

Se incubaron 20µg/mL de ANic con suero de ratón C57/BL6 a 37 °C. A 0, 2 y/o 4 horas un alícuota de la muestra de suero/ANic se combinó con un volumen igual de tampón de carga de lisis (un tampón de propiedad registrada suministrado por el vendedor que contenía urea 2M). Para los ANic con múltiples fosforotioatos, el tampón de carga de lisis se complementó con 10mM de DTT o 5mM de cisteína y TCEP (para evitar el reemplazo de oxígeno durante el proceso de purificación) y se mezcló para aplacar la digestión. Todas las muestras aplacadas se incubaron sobre hielo y se agregó un estándar interno para controlar la variabilidad durante la etapa de extracción en fase sólida (SPE).

15 La SPE en muestras de lisis/ANic/suero se llevó a cabo utilizando placas de 96 pocillos Phenomenex Solid Phase Extraction que contenían 100mg de sorbente polimérico. A menos que se indique lo contrario todas las etapas de SPE se llevaron a cabo utilizando una configuración de vacío de ~3" Hg. Los pocillos para SPE se acondicionaron primero con 1mL metanol, luego se equilibraron con 1mL de tampón de equilibrio (50mM NaH₂PO₄/2mM NaN₃, pH 5,5). A continuación, las muestras de lisis ANic/suero se cargaron en la placa a una velocidad de flujo menor que 1mL/minuto. Después de que se cargaron las muestras, el vacío se aumentó hasta ~10" Hg brevemente hasta evacuar por completo la disolución de carga de los pocillos. A continuación, los pocillos se lavaron seis veces con 1mL de tampón de lavado (50mM NaH₂PO₄/Acetonitrilo, pH 5,5). Tras el lavado final, el vacío se aumentó hasta 15" Hg durante un minuto para retirar el exceso de tampón de lavado. A continuación, las muestras se eluyeron en tubos de recolección de muestra utilizando 1mL de tampón de lavado (100mM NH₄HCO₃/10 % THF/40 % Acetonitrilo, pH 8,8) por muestra. Después de la elución, las muestras se sellaron con cinta de sellado Airpore y se congelaron sobre hielo seco. Después de congeladas, las muestras se liofilizaron durante toda la noche y se almacenaron a -20°C hasta el análisis LC-MS.

Las muestras liofilizadas se reconstituyeron utilizando 150µL de 1mM EDTA y se sometieron a agitación vorticial brevemente. Las muestras reconstituidas luego se utilizaron para producir diluciones 1:5 en placas de 96 pocillos de MS con fondos en V utilizando 1mM. El análisis LC-MS se llevó a cabo utilizando estas diluciones 1:5 y un volumen de inyección de 10µL.

35 Análisis LC/MS

Las separaciones cromatográficas por HPLC en fase inversa con pares de iones se llevaron a cabo en una columna Thermo Hypersil Gold de 30x2 mm C18 de tamaño de partícula 3µ a una velocidad de flujo de 400 µL/min. La fase móvil A consistió en 1,7 mM de TEA y 100 mM de HFIP (pH 7,5) en agua y la fase móvil B fue metanol:acetonitrilo (90:10). Se cargó una inyección de 10-20 µL de cada muestra en la columna y se separó utilizando el siguiente gradiente de elución: 5 % de B durante un minuto, 5 % a 25 % de B en dos minutos, 90 % de B durante un minuto y posteriormente las condiciones iniciales durante dos minutos para reequilibrar la columna.

45 La espectrometría de masas se llevó a cabo con un sistema Thermo LTQ-Orbitrap XL o Exactive Orbitrap equipado con una fuente de ionización por electropulverización funcionando en modo de ion negativo, una bomba MichromBioresources MSD4 HPLC, un automuestreador Leap Technologies HTS PAL y un calentador de columna funcionando a 70 °C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el programa informático Thermo Excalibur y el análisis de datos se procesó con el programa informático diseñado a medida internamente.

Cálculos

El nivel de expresión del gen de interés y el % de inhibición de la expresión génica (% KD) se calcularon utilizando el método Comparativo Ct:

$$dCt = Ct_{Diana} - Ct_{GAPDH}$$

$$ddCt (\text{magnitud de cambio } \log_2) = dCt_{(ARNic \text{ diana})} - dCt_{(NTC)}$$

$$\text{Nivel de expresión relativo} = 2^{-ddCt}$$

$$50 \quad \% \text{ KD} = 100 \times (1 - 2^{-ddCt})$$

El ANic testigo sin direccionamiento, a menos que se indique lo contrario, se eligió como el valor con respecto al cual calcular el porcentaje de inhibición (inactivación) de la expresión génica, dado que el testigo más relevante.

Además, solo se examinaron los datos normalizados, que reflejan la salud general de la célula y la calidad de la extracción del ARN. Esto se hizo al observar el nivel de dos ARNm diferentes en las células tratadas, donde el primer es el ARNm diana y el segundo es el ARNm normalizado. De esta manera, se pudo eliminar los ANic que podrían ser potencialmente tóxicos para las células, en lugar de solo inactivar el gen de interés. Esto se hizo al comparar el Ct para GAPDH en cada pocillo con respecto al Ct de GAPDH para la placa entra.

Estudios de inactivación in vivo

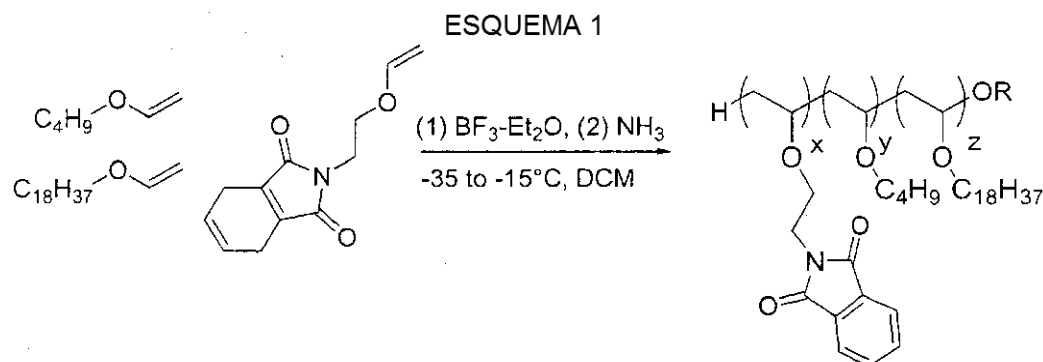
Los ratones C57/BL6 recibieron dosis de ANic formulados en conjugado con polímero o nanopartícula lipídica a 3mpk. Los animales se sacrificaron en los puntos de tiempo indicados y se recogieron los hígados y se almacenaron a 4 ° C en RNALater hasta estar listos para el análisis.

El tejido hepático se homogeneizó en Qiazol utilizando perlas de acero inoxidable y un Qiagen TissueLyser. Después de la homogeneización, se agregó cloroformo y las muestras se centrifugaron. La capa acuosa se combinó con un volumen igual de 70 % de etanol y las muestras se purificaron utilizando un kit de purificación Qiagen RNeasy según las indicaciones del fabricante. El ARN resultante luego se normalizó, el ADNc se sintetizó y se llevó a cabo la RT-qPCR utilizando conjuntos de sonda/cebador específicos para SSB o ApoB Taqman en un ABI Prism 7900HT Sequence Detector.

Las condiciones de transcripción inversa fueron las siguientes: 60 minutos a 37 ° C y posteriormente 5 minutos a 95 ° C. Las condiciones de RT-qPCR fueron las siguientes: 2 minutos a 50 ° C, 10 minutos a 95 ° C, luego 40 ciclos de 15 segundos a 95 ° C y 1 minutos a 60 ° C. Los niveles de ARNm de GAPDH se utilizaron para la normalización de los datos. La inactivación de SSB/ApoB se calculó como el cambio log2 en el ADNc de SSB/ApoB medido en células tratadas experimentalmente con respecto al ADNc de SSB/ApoB en células tratadas testigo, sin direccionamiento.

Síntesis de policonjugados de ANic

Síntesis de polímero general - Polimerización catiónica continua



Síntesis continua de polímeros de éter vinílico utilizando tres corrientes de reacción

Corriente 1: Se disolvieron éter vinílico octadecilo (6,31g, 21,27 mmol, 1 eq), éter vinílico *n*-butilo (8,52, 85,07 mmol, 4 eq) y *N*-(2-viniloxi-etil)ftalimida (69,30 g, 319,02 mmol, 15 eq) en 900 mL de diclorometano (150 ml/g de éter vinílico octadecilo) en un contenido de agua entre 50-100 ppm.

Corriente 2: Se disolvió eterato dietílico trifluoruro de boro (0,92 g, 6,48 mmol, 1,5 mol% con respecto a monómeros) en 45 mL de diclorometano.

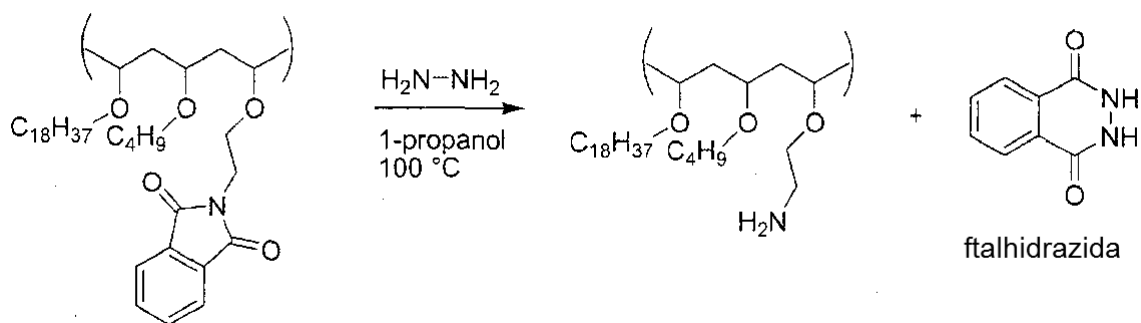
Corriente 3: Se disolvió amoníaco 2M en metanol (12,96 ml, 25,91 mmol, 4 eq con respecto a eterato dietílico trifluoruro de boro) en 887 ml de diclorometano.

La corriente 1 se bombeó a 1,429 mL/min a través de tubería de 1/16" de PTFE y acero inoxidable 316 introducida en un baño controlado fijado a $-30^\circ C$. La corriente 2 se bombeó a 0,0714 mL/min a través de tubería de 1/16" de PTFE y acero inoxidable 316 introducida en el baño controlado. Las corrientes 1 y 2 se mezclaron en un tubo en «T» de acero inoxidable ID 316 de 1 mm antes de ingresar a un serpentín de 30 ml de tubería de 1/8" de acero inoxidable 304. La corriente 3 se bombeó a 1,429 mL/min a través de tubería de 1/16" de PTFE y acero inoxidable 316 introducida en el baño controlado antes de mezclarse con la corriente resultante del serpentín de 30 ml (mezcla de las corrientes 1 y 2) en un tubo en forma de «T» de acero inoxidable ID 316 de 1 mm. La corriente resultante salió del baño controlado a un recipiente de recolección. El polímero recogido se aisló al retirar el diclorometano a presión

reducida para proporcionar un copolímero con un peso molecular de 29,4 kDa (agregar detalles de MW) y un índice de polidispersidad de 2,1.

Desprotección del polímero. Purificación y caracterización

ESQUEMA 2

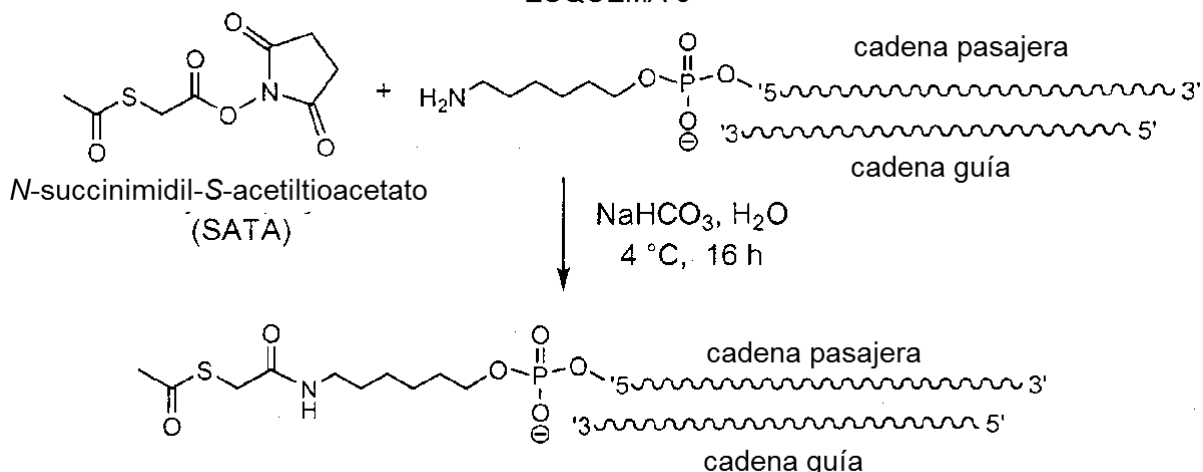


- 5 En un matraz de 3 bocas con un agitador superior, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno instalados se suspendió el polímero 1 (50,0 g, 79 mmol) en 2-Propanol (1000 ml). Luego se cargó con hidrazina (25 % p. en H₂O) (499 ml, 3889 mmol) y se calentó (65 °C). Después de 16 horas, la reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Se llevó a cabo una destilación a volumen constante para retirar el 2-propanol mientras se agregaba NaOH 0,1 M para mantener un volumen de 1500 mL de volumen de reacción total. La destilación se continuó hasta
- 10 que la cantidad de 2-propanol restante en la mezcla de reacción estuvo por debajo del 1 por ciento del volumen total según se monitorizó por GC. La disolución de polímero acuoso luego se sometió a purificación por TFF (membrana PALL centremate, corte 1K MW, número de parte) con NaOH (0,25 N) hasta que la HPLC de la disolución indicó la extracción completa de la ftalhidrazida. A continuación, se utilizó agua hasta que el pH de la corriente de desecho se volviera neutro (pH 7-8). La disolución acuosa luego se liofilizó para obtener el producto (20,3 g) como un aceite pegajoso. El contenido de agua del polímero aislado se determinó mediante TGA. El contenido de sodio del polímero aislado se determinó mediante ICP-MS. El porcentaje en peso del polímero aislado se determinó al restar la cantidad en peso del agua y el hidróxido de sodio.
- 15

Síntesis de SATA-ANic

Primera etapa de conjugación

ESQUEMA 3



20

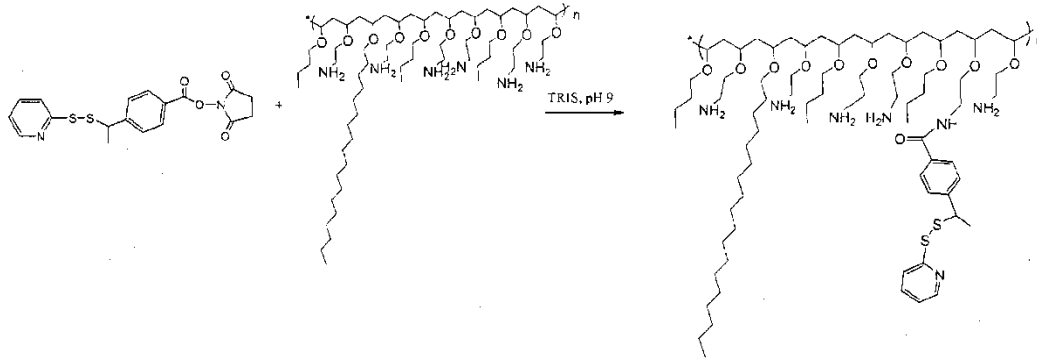
25

El ANic (1g, 0,0714 mmol) se disolvió en 0,1M de tampón de bicarbonato de sodio (20 ml, 50 mg/mL) en un vial con barrada agitadora magnética y se enfrió hasta alcanzar 0-5 °C en un baño de agua helada. En un vial aparte, se disolvió SATA (83 mg, 0,357 mmol, 5 equivalentes) en 0,78 ml de DMSO. La disolución de SATA se agregó en 1 min y la mezcla de reacción transparente, incolora se agitó a 0-5 °C durante 2h. Después de 2h, se tomó una muestra de la mezcla de reacción y se analizó mediante UPLC o HPLC para determinar la finalización de la conjugación. En caso de haber más 5 % de ANic restante sin hacer reacción, se agregó otra carga de SATA en DMSO (2,0 equivalentes) y la reacción se envejeció a 0-5 °C para completar la conjugación con SATA (confirmación mediante

HPLC o UPLC). Cuando hubo menos de 5 % de ANic 1 sin hacer reacción según UPLC o HPLC, la mezcla de reacción se purificó mediante diálisis de TFF (corte MW e información del fabricante) utilizando agua libre de endonucleasas hasta que la HPLC indicó la extracción de la N-hidroxisuccinimida y el N-succinimidil-S-acetiltioacetato. La disolución recuperada se liofilizó hasta obtener un sólido esponjoso blanco.

5 Etapa de activación: Activación del polímero con SMPT

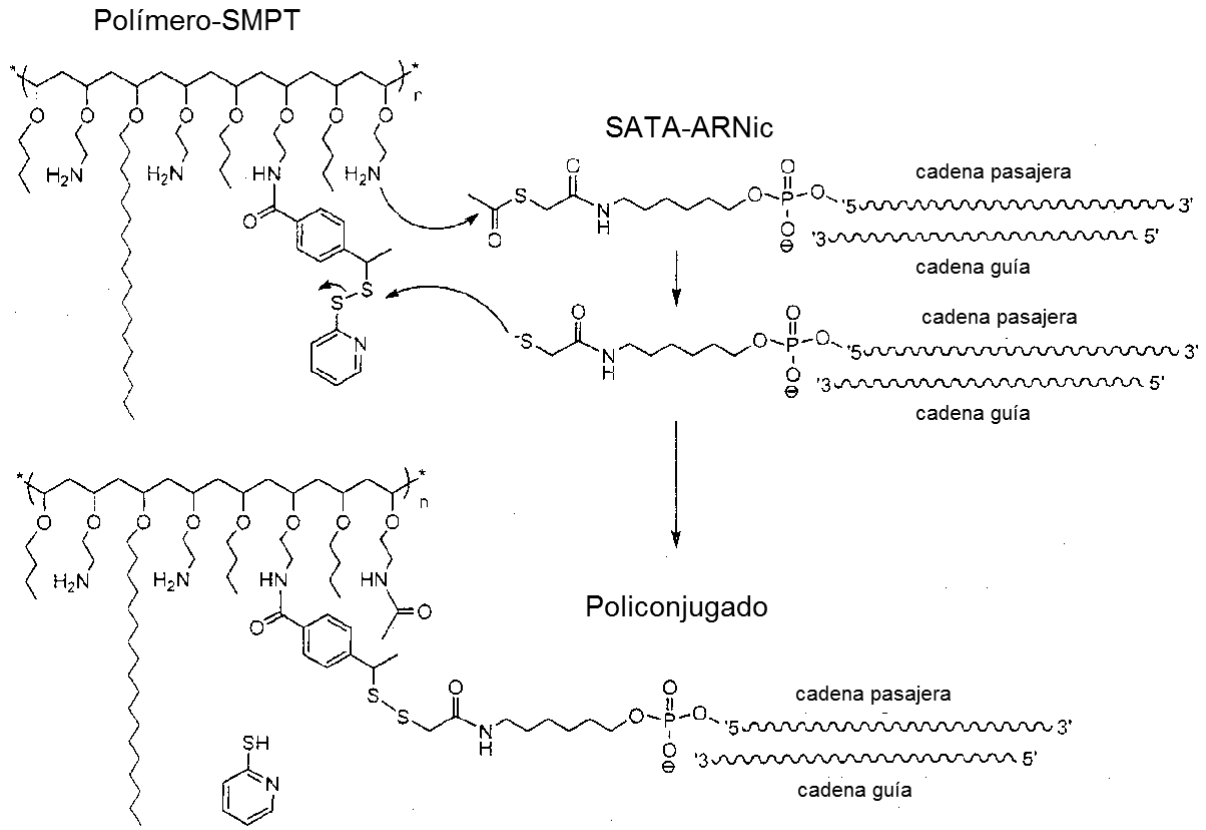
ESQUEMA 4



10 El polímero 1 (1,2 g) en un vial de 40 mL se disolvió en 100 mM de tampón TRIS estéril a pH 9 (120 mL, 10 mg/mL) y se agregó a un botella de plástico estéril de 1 L. A esta disolución se agregó SMPT como una disolución 1 mg/ml en DMSO (18 mg, 1800 uL) correspondiente a 1,5 %p- con respecto al peso del polímero. Esta solución se agitó durante 1 h a ta para generar el polímero activado. La reacción se monitorizó para determinar la liberación de N-hidroxi succinimida mediante HPLC.

Segunda etapa de conjugación - Conjugación de SATA-ANic con el polímero activado

15 ESQUEMA 5

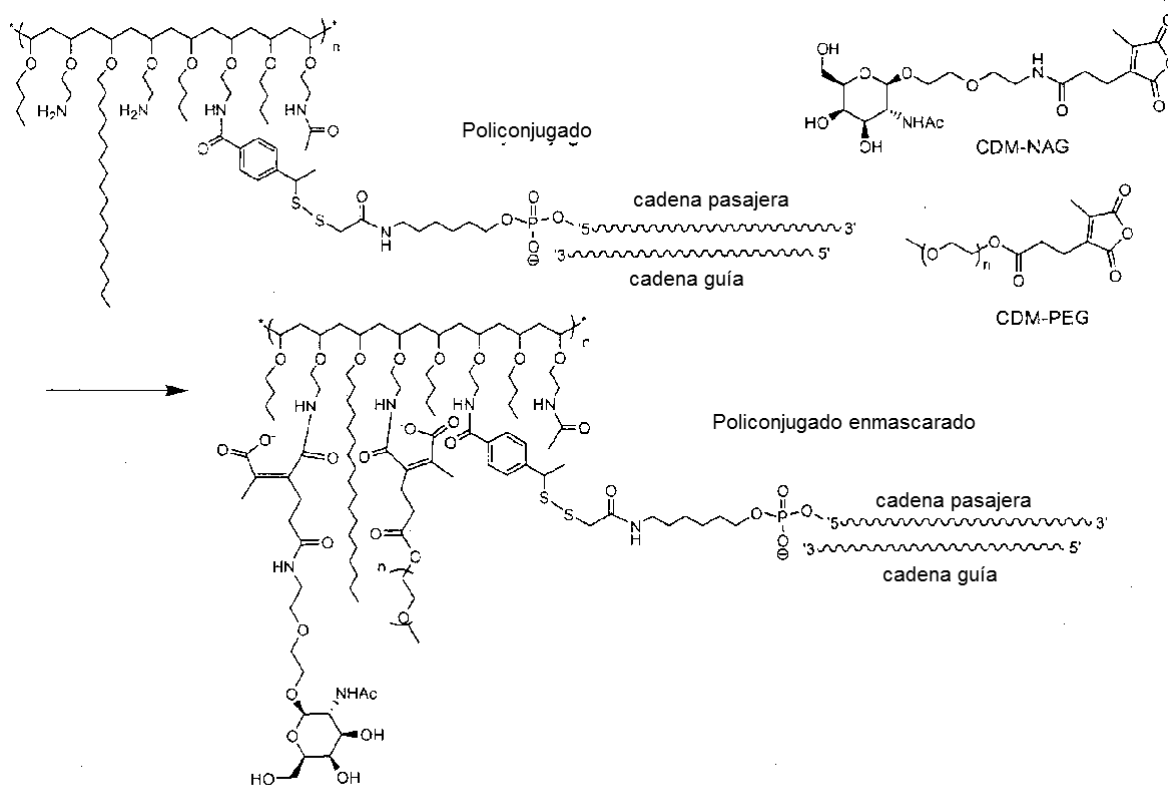


El polímero activado se diluyó adicionalmente utilizando 100 mM de tampón TRIS estéril a pH 9 (496 mL) y posteriormente se agregó el SATA-ANic modificado como una disolución en agua (250 mg, 32,4 mg/mL, 7716 μ L). Esta disolución se envejeció durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante HPLC para determinar la liberación de 2-tiopiridina.

5

Etapa de enmascaramiento: Formulación de conjugado ANic-polímero con agentes de enmascaramiento

ESQUEMA 7



En una botella de plástico estéril de 1 L parte, se agregaron CDM-NAG (5,5 g) y CDM-PEG (2,85 g) sólidos. La disolución de conjugado ANic-polímero se transfirió al verterla en la botella de plástico que contenía los sólidos CDM-NAG y CDM-PEG. La mezcla se agitó durante 2 minutos para disolver todos los sólidos y luego se transfirió al verterla en la botella de plástico original que contenía el conjugado de ANic-polímero. La reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la disolución final se monitorizó para garantizar que el pH estuviera entre 8-9. La reacción se monitorizó mediante SAX y SEC para visualizar el conjugado con polímero y determinar la cantidad de ANic conjugada covalentemente con el polímero. La cantidad de CDM-NAG y CDM-PEG se determinó mediante HPLC. La concentración de ANic en la disolución se determinó mediante ICP-MS, al medir la concentración de fósforo.

10 Ejemplo 2: Formulación LNP de ANic

Descripción del proceso general para formulaciones LNP:

Las nanopartículas lipídicas se preparan mediante un proceso de chorro convergente. Las partículas se forman al mezclar lípidos disueltos en alcohol con ANic disuelto en un tampón de citrato. La relación de mezcla entre los lípidos y el ANic diana es 45-55 % de lípido y 65-45 % de ANic. La disolución de lípido contiene un lípido catiónico, un lípido auxiliar (colesterol), lípido de PEG (p. ej. PEG-C-DMA, PEG-DMG) y DSPC a una concentración de 5-15 mg/ml con una diana de 9-12 mg/ml en un alcohol (por ejemplo, etanol). La relación de los lípidos tiene un intervalo de porcentaje molar de 25-98 para el lípido catiónico con una diana de 35-65, el lípido auxiliar tiene un intervalo de porcentaje molar de 0-75 con una diana de 30-50, el lípido de PEG tiene un intervalo de porcentaje molar de 1-15 con una diana de 1-6 y el DSPC tiene un intervalo de porcentaje molar 0-15 con una diana de 0-12. La disolución de ANic contiene una o más secuencias de ANic a un intervalo de concentración de 0,3 a 1,0 mg/ml con una diana de 0,3 -0,9 mg/ml en una disolución de sal tamponada con citrato de sodio con pH en el intervalo de 3,5-5. Los dos líquidos se calentaron hasta una temperatura en el intervalo de 15-40 °C, con la diana en 30-40°C, y luego se mezclaron en un mezclador de chorro convergente para formar las LNP. El DI del tubo en «T» tiene un intervalo de 0,25 a 1,0 mm y una velocidad de flujo total de 10-600 mL/minuto. La combinación de velocidad de flujo e ID de tubería tiene el efecto de controlar el tamaño de partícula de las LNP entre 30 y 200 nm. A continuación, la disolución se mezcla con una disolución tamponada a un pH más alto con una relación de mezcla en el intervalo de 1:1 a 1:3 vol:vol, pero con diana de 1:2 vol:vol. Esta disolución tamponada está a una temperatura en el intervalo de 15-40 °C, con diana de 30-40 °C. Las LNP mezcladas se mantienen de 30 minutos a 2 hrs antes de una etapa de filtración por intercambio aniónico. La temperatura durante la incubación está en el intervalo de 15-40 °C, con diana de 30-40 °C. Después de la incubación, la disolución se filtra a través de un filtro de 0,8 um que contiene una etapa de separación por intercambio aniónico. Este proceso utiliza ID de tubería en el intervalo de 1 mm a ID de 5 mm y una velocidad de flujo de 10 a 2000 mL/minuto. Las LNP se concentran y diafiltran a través de un proceso de ultrafiltración donde se retira el alcohol y el tampón de citrato se intercambia por la disolución de tampón final tal

como disolución salina tamponada con fosfato. El proceso de ultrafiltración utiliza un formato de filtración de flujo tangencial (TFF). Este proceso usa un corte de peso molecular de membrana nominal en el intervalo de 30 -500 KD. El formato de membrana es fibra hueca o un casete de lámina plana. Los procesos de TFF con el corte de peso molecular adecuado retienen las LNP en el retenido y el filtrado o permeado contiene los desechos de alcohol; tampón de citrato; y tampón final. El proceso de TFF es un proceso de múltiples etapas con una concentración inicial hasta una concentración de ANic de 1 -3 mg/ml. Tras la concentración, la disolución de LNP se diafiltra contra el tampón final para volúmenes de 10 -20 para retirar el alcohol y llevar a cabo el intercambio de tampón. A continuación, el material se concentra adicionalmente 1-3 veces. Las etapas finales del proceso de los LNP son esterilizar por filtración la disolución de LNP concentrada y poner en un vial el producto.

10 Procedimiento analítico:

1) Concentración de ANic

Las concentraciones de estructura doble de ANic se determinan mediante cromatografía líquida de alto rendimiento e intercambio aniónico fuerte (SAX-HPLC) utilizando el sistema Waters 2695 Alliance (Water Corporation, Milford MA) con un detector 2996 PDA. Los LNP, denominados de otra forma portadores de suministro de ARNi (LNP), se tratan con 0,5 % de Triton X-100 para liberar el ANic total y se analizan mediante separación por SAX utilizando una columna Dionex BioLC DNAPac PA 200 (4 × 250 mm) con detección UV a 254 nm. La fase móvil está compuesta por A: 25 mM NaClO₄, 10 mM Tris, 20 % EtOH, pH 7,0 y B: 250 mM NaClO₄, 10 mM Tris, 20 % EtOH, pH 7,0 con un gradiente lineal de 0-15 min y una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. La cantidad de ANic se determina al comparar con la curva estándar de ANic.

20 2) Velocidad de encapsulación

Se emplea el reactivo de fluorescencia SYBR Gold para cuantificar el ARN para monitorizar la velocidad de encapsulación de las LNP. Las LNP con o sin Triton X-100 se utilizan para determinar la cantidad de ANic libre y ANic total. El ensayo se lleva a cabo utilizando un espectrofotómetro de microplaca SpectraMax M5e de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan a 485 nm y se mide la emisión de fluorescencia a 530 nm. La cantidad de ANic se determina al comparar con una curva estándar de ANic.

$$\text{Encapsulation rate} = (1 - \text{free siNA} / \text{total siNA}) \times 100\%$$

3) Tamaño de partícula y polidispersidad

Los LNP que contienen 1 µg de ANic se diluyen hasta un volumen final de 3 ml con 1 × PBS. El tamaño de partícula y la polidispersidad de las muestras se miden mediante un método de dispersión dinámica de la luz utilizando un instrumento ZetaPALS (Brookhaven Instruments Corporation, Holtsville, NY). La intensidad de la dispersión se mide con un láser He-Ne a 25 °C con un ángulo de dispersión de 90°.

4) Análisis de potencial zeta

Los LNP que contienen 1 µg de ANic se diluyen hasta un volumen final de 2 ml con 1 mM de tampón Tris (pH 7,4). La movilidad electroforética de las muestras se determina utilizando un instrumento ZetaPALS (Brookhaven Instruments Corporation, Holtsville, NY) con láser de electrodos y He-Ne como fuente de luz. El límite de Smoluchowski se asumen en el cálculo de los potenciales zeta.

5) Análisis de lípidos

Las concentraciones de lípidos individuales se determinan mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase lenta (RP-HPLC) utilizando el sistema Waters 2695 Alliance (Water Corporation, Milford MA) con un detector de aerosol cargado Corona (CAD) (ESA Biosciences, Inc, Chelmsford, MA). Los lípidos individuales en las LNP se analizaron utilizando una columna Agilent Zorbax SB-C18 (50 × 4,6 mm, tamaño de partícula 1,8 µm) con CAD a 60 °C. La fase móvil está compuesta por A: 0,1 % de TFA en H₂O y B: 0,1 % de TFA en IPA. Los cambios de gradiente de 60 % de fase móvil A y 40 % de fase móvil B de tiempo 0 a 40 % de fase móvil A y 60 % de fase móvil B a 1,00 min; 40 % de fase móvil A y 60 % de fase móvil B de 1,00 a 5,00 min; 40 % de fase móvil A y 60 % de fase móvil B de 5,00 min a 25 % de fase móvil A y 75 % de fase móvil B a 10,00 min; 25 % de fase móvil A y 75 % de fase móvil B de 10,00 min a 5 % de fase móvil A y 95 % de fase móvil B a 15,00 min; y 5 % de fase móvil A y 95 % de fase móvil B de 15,00 a 60 % de fase móvil A y 40 % de fase móvil B a 20,00 min con una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. La concentración de lípido individual se determina al comparar con la curva estándar con todos los componentes lipídicos en la LNP con un ajuste de curva cuadrático. El porcentaje molar de cada lípido se calcula en función de su peso molecular.

Procedimiento de formulación general para CLinDMA/Colesterol/PEG-DMG a una relación de 71,9:20,2: 7,9.

Determinadas disoluciones de ANic se prepararon al disolver los ANic en 25mM de tampón de citrato (pH 4,0) a una concentración de 0,8 mg/ml. La disoluciones de lípidos se prepararon al disolver una mezcla de 2S-Octil-ClinDMA, colesterol y PEG-DMG a una relación de 71,9:20,2:7,9 en etanol absoluto a una concentración de alrededor de 10

mg/ml. Cada volumen de disoluciones de ANic y lípidos se suministró con dos bombas de jeringa a las mismas velocidades de flujo a un conector en T de mezcla. La mezcla lechosa resultante se recogió en una botella estéril. Esta mezcla luego se diluyó lentamente con un volumen igual de tampón de citrato y se filtró a través de un cartucho de fibra hueco de exclusión por tamaño para retirar el ANic libre en la mezcla. Se empleó ultrafiltración contra el tampón de citrato (pH 4,0) para retirar el etanol (tubo de prueba de malla ALCO) y contra PBS (pH 7,4) para intercambiar el tampón. La LNP final se obtuvo mediante concentración hasta un volumen deseado y esterilizar por filtración a través de un filtro de 0,2mm. Las LNP obtenidas se caracterizaron en relación con el tamaño de partícula, contenido de alcohol, contenido de lípidos total, ácido nucleico encapsulado y concentración de ácido nucleico total.

Preparación general de LNP para diversas formulaciones en la Tabla 18

10 Las suspensiones de nanopartículas de ANic en la Tabla 18 se prepararon al disolver ANic y/o moléculas vehículo en 20 mM de tampón de citrato de sodio (pH 5,0) a una concentración de alrededor de 0,40 mg/mL. La disoluciones de lípidos se prepararon al disolver una mezcla de lípido catiónico (p. ej., (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina, véase la estructura en la Tabla 19), DSPC, Colesterol y PEG-DMG (las relaciones se muestran en la Tabla 18) en etanol absoluto a una concentración de alrededor de 8 mg/ml. La relación entre nitrógeno y fosfato fue de aproximadamente 6:1.

15 Se suministraron volúmenes casi iguales de disoluciones de ANic/vehículo y lípido con dos bombas FPLC a las mismas velocidades de flujo a un conector en T de mezcla. Se utilizó una válvula de contrapresión para ajustar el tamaño de partícula al deseado. La mezcla lechosa resultante se recoge en una botella de vidrio estéril. Esta mezcla luego se diluye lentamente con un volumen igual de tampón de citrato y posteriormente un volumen igual de PBS (pH 7,4) y se filtra a través de un cartucho de una membrana de intercambio iónico para retirar el ANic/vehículo libre en la mezcla. Se emplea ultrafiltración contra PBS (7,4) para retirar el etanol e intercambiar el tampón. La LNP final se obtiene mediante concentración hasta un volumen deseado y esterilización por filtración a través de un filtro de 0,2 µm. Las LNP obtenidas se caracterizan en relación con el tamaño de partícula, potencial zeta, contenido de alcohol, contenido de lípidos total, ácido nucleico encapsulado y concentración de ácido nucleico total.

25 Proceso de fabricación de LNP

En un ejemplo no limitante, los LNP se preparan a granel como se indica a continuación. El proceso consiste en (1) preparar una disolución de lípido; (2) preparar una disolución de ANic/vehículo; (3) mezclar/formación de partícula; (4) incubación; (5) dilución; (6) ultrafiltración y concentración.

1. Preparación de disolución de lípido

30 Se despirogenan botellas de reactivo de vidrio de 2L y cilindros de medición. Los lípidos se calientan hasta temperatura ambiente. A la botella de reactivo de vidrio se transfieren 8,0g de (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina con una pipeta y se agregaron 1,2g de DSPC, 3,5g de Colesterol, 0,9g de PEG-DMG. A la mezcla se añadió 1L de etanol. La botella de reactivo se coloca en un baño de agua caliente, a una temperatura que no supera los 50 °C. La suspensión de lípidos se agita con una barra agitadora. Una sonda de termopar se pone en la suspensión a través de una boca del matraz de fondo redondo con un adaptador sellado. La suspensión se calienta a 30-40 °C hasta que se vuelve transparente. La disolución se deja enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente.

2. Preparación de disolución de ANic/vehículo

40 En un contenedor estéril (botella de almacenamiento Corning) se pesan 0,4 g del factor de corrección de agua (aproximadamente 1,2) de polvo de ANic. El ANic se transfiere a una botella de reactivo de vidrio de 2 L despirogenada. El contenedor de pesajes se enjuaga 3x con tampón de citrato (20mM, pH 5,0) y los enjuagues se colocan en la botella de vidrio de 2 L, QS con tampón de citrato hasta 1 L. La concentración de la disolución de ANic se determina con un espectrómetro UV utilizando el siguiente procedimiento. Se retiran 20 µL de la disolución, se diluyen 50 veces hasta 1000 µL, y la lectura de UV se registra a A260 nm después de la puesta en cero con tampón de citrato. Este proceso se repite. Cabe señalar que si las lecturas para las dos muestras son constantes, se puede tomar un promedio y la concentración se puede calcular en función de los coeficientes de extinción de los ANic. Si la concentración final está fuera del intervalo de $0,40 \pm 0,01$ mg/ml, la concentración se puede ajustar al agregar más polvo de ANic/vehículo o al agregar más tampón de citrato. Este proceso se puede repetir para el segundo ANic, si corresponde.

50 Cuando la disolución de ANic/vehículo comprendió una única estructura doble de ANic en lugar de un cóctel de dos o más estructuras dobles de ANic y/o vehículos, entonces el ANic/vehículo se disolvió en 20 mM de tampón de citrato (pH 5,0) para proporcionar una concentración final de 0,4 mg/mL.

55 Las disoluciones de lípido y etanol luego se esterilizan por filtración a través de un filtro estéril Pall Acropak 20 de 0,8/0,2 µm PN 12203 en un recipiente de vidrio despirogenado utilizando una bomba peristáltica Master Flex modelo 7520-40 para proporcionar un material de partida estéril para el proceso de encapsulación. El proceso de filtración se ejecuta a una escala de 80 ml con un área de membrana de 20 cm². La velocidad de flujo fue de 280 ml/minuto. Este proceso puede ampliarse al aumentar el diámetro de la tubería y el área de filtración.

3. Formación de partículas - Etapa de mezcla

5 Mediante una bomba accionada de jeringa de dos tambores (Harvard 33 Twin Syringe), la disolución estéril de lípido/etanol y las disoluciones estériles de ANic/vehículo o ANic/cóctel de vehículo/tampón de citrato (20 mM de tampón de citrato, pH 5,0) se mezclan en un mezclador en T de ID de 0,5mm (etapa de mezcla I) a velocidades de flujo iguales o casi iguales. La suspensión de LNP de salida resultante contenía 40-50 %vol. de etanol. Para obtener una suspensión de salida de 45 %vol. de etanol, las disoluciones estéril de lípido/etanol y estéril de ANic/vehículo o ANic/cóctel de vehículo/tampón de citrato se mezclan a velocidades de flujo de 54 ml/min y 66 ml/min, respectivamente, de manera que la velocidad de flujo total de la salida de mezcla sea 120 ml/min.

4. Dilución

10 La corriente de salida de la etapa de mezcla I se alimenta directamente en un mezclador en T de ID de 4mm (etapa de mezcla II), donde se diluye con una disolución tamponada a un pH más alto (20 mM de citrato de sodio, 300 mM de cloruro de sodio, pH 6,0) a una relación de 1:1 % vol.:vol. Esta disolución tamponada está a una temperatura en el intervalo de 30-40 °C y se suministra al mezclador en T de 4mm mediante una bomba peristáltica (Cole Parmer MasterFlex L/S 600 RPM) a una velocidad de flujo de 120 mL/min.

15 La corriente de salida de la etapa de mezcla II se alimenta directamente en un mezclador en T de ID de 6mm (etapa de mezcla III), donde se diluye con una disolución tamponada a un pH más alto (PBS, pH 7,4) a una relación de 1:1 % vol.:vol. Esta disolución tamponada está a una temperatura en el intervalo de 15-25 °C y se suministra al mezclador en T de 6mm mediante una bomba peristáltica (Cole Parmer MasterFlex L/S 600 RPM) a una velocidad de flujo de 240 mL/min.

20 5. Incubación y extracción del ANic libre

La corriente de salida de la etapa de mezcla III se mantiene después de la mezcla durante 30 minutos en incubación. La incubación se lleva a cabo a una temperatura de 35-40 °C y la suspensión en el proceso se protege contra la luz. Tras la incubación, el ANic libre (no encapsulado) se extrae a través de intercambio aniónico con filtros de cromatografía de Mustang Q (cápsulas). Antes del uso, los filtros de cromatografía se pretrataron en secuencia con purgas de 1 N NaOH, 1M NaCl y una disolución final de 12,5 %vol. de etanol en PBS. El pH de la purga final se verifica para garantizar que pH <8. La corriente de LNP incubada luego se filtra a través de filtros Mustang Q mediante una bomba peristáltica (Cole Parmer MasterFlex L/S 600 RPM) a una velocidad de flujo de aproximadamente 100 mL/min. La corriente filtrada se recibe en un contenedor de vidrio estéril para la ultrafiltración y concentración según se describen a continuación.

30 6. Ultrafiltración, concentración y filtración esterilizante

El proceso de ultrafiltración es un proceso cronometrado y las velocidades de flujo se deben monitorizar cuidadosamente. Se trata de un proceso de dos etapas; la primera es una etapa de concentración que toma el material diluido y lo concentrada aproximadamente 8 veces, hasta una concentración de aproximadamente 0,3-0,6 mg/ml de ANic.

35 En esta primera etapa, un soporte de anillo instalado con una membrana de ultrafiltración de 100 kDa PES (Spectrum Labs) se acopla a una bomba peristáltica (Spectrum KrosFloII System). Se agregan 9,2 L de agua estéril destilada al reservorio; se drenan 3 L para desecho y el resto se drena a través de un permeado para desecho. Se agregan 5,3 L de hidróxido de sodio 0,25 N al reservorio donde se drenan 1,5 L para desecho y 3,1 L se drenan a través de un permeado para desecho. El hidróxido de sodio restante se mantiene en el sistema para limpieza (al menos 10 minutos) y luego se drena la bomba. Se agregan 9,2 L de alcohol isopropílico al 70 % (v/v) al reservorio donde se drenan 1,5 L para desecho y el resto se drena a través de un permeado para desecho. Se agregan 6 L de tampón de acondicionamiento (12,5 % de etanol en disolución salina tamponada con fosfato) donde 1,5 L se drenan para desecho y el resto se drena a través de un permeado hasta que el desecho tiene pH neutro (7-8). Se registra un valor de flujo de membrana y luego se drena la bomba.

45 La disolución de LNP diluida se coloca en el reservorio hasta la marca de 1,1 L. La bomba se enciende a 2,3 L/min. Después de 5 minutos de recirculación, la bomba permeada se enciende a 62,5 mL/min y el nivel de líquido es constante a aproximadamente 950 mL en el reservorio. La disolución de LNP diluida se concentra de 9,8 L a 1,1 L en 140 minutos, y la bomba se pausa cuando toda la disolución de LNP diluida se ha transferido al reservorio.

50 La segunda etapa es una etapa de diafiltración que intercambio el etanol/tampón acuoso por disolución salina tamponada con fosfato. Durante esta etapa, se utilizan aproximadamente 10-20 volúmenes de diafiltración de disolución salina tamponada con fosfato. Tras la diafiltración, se lleva a cabo una segunda concentración para concentrar la suspensión de LNP 3 veces hasta aproximadamente 1-1,5 mg/ml de ARNic. La suspensión concentrada se recoge en botellas de PETG plásticas, estériles. La suspensión final luego se filtra en secuencia a través de filtros Pall 0,45 um PES y Pall 0,2 um PES para una esterilización terminal antes del llenado en vial.

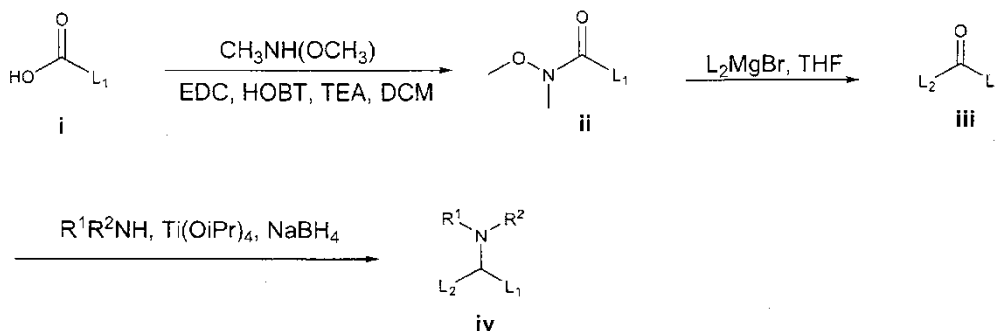
55 Las LNP obtenidas se caracterizan en relación con el tamaño de partícula, potencial zeta, contenido de alcohol, contenido de lípidos total, ácido nucleico encapsulado y concentración de ácido nucleico total.

Síntesis de lípidos catiónicos nuevos

La síntesis de lípidos catiónicos nuevos descritos en la presente memoria es un proceso lineal que comienza a partir de ácido lipídico (i). El acoplamiento con N,O-dimetil hidroxilamina proporciona la amina de Weinreb ii. La adición de Grignard genera cetona iii. La aminación reductora mediada por titanio proporciona los productos finales de tipo iv.

ESQUEMA GENERAL 1

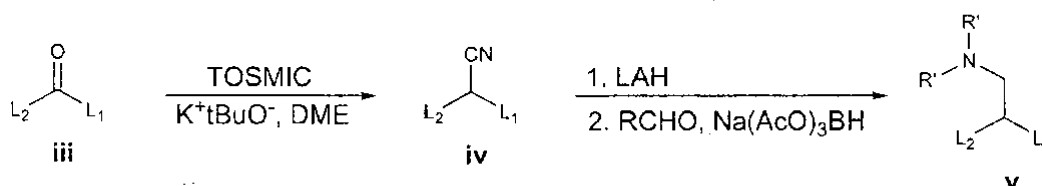
5



La síntesis de los lípidos catiónicos homologados de carbono simple v es un proceso lineal que comienza a partir de la cetona lipídica (iii). La conversión de la cetona en el nitrilo (iv) se logra a través del tratamiento con TOSMIC y *tert*-butóxido de potasio. La reducción del nitrilo a la amina primaria y luego la aminación reductora proporcionan los lípidos catiónicos finales v.

10

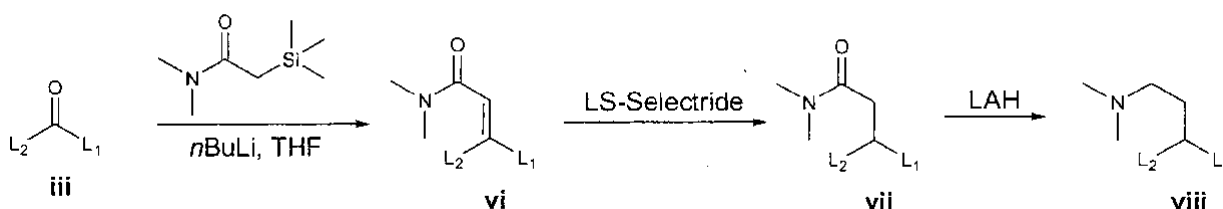
ESQUEMA GENERAL 2



La síntesis de los lípidos catiónicos homologados de dos carbonos viii es un proceso lineal que comienza a partir de la cetona lipídica (iii). La conversión de la cetona en la amida α,β -insaturada vi se logra en condiciones de Peterson. La reducción del conjugado de la α,β -insaturación se lleva a cabo utilizando LS-Selectride para proporcionar la amida vii. La reducción de la amida con hidruro de litio aluminio proporciona los lípidos catiónicos finales viii.

15

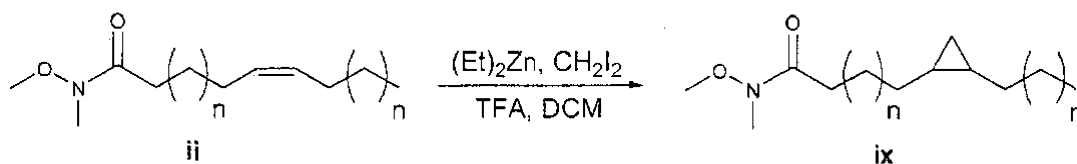
ESQUEMA GENERAL 3



Los lípidos que contienen ciclopropilo se preparan según el esquema general 4. Las amidas de Weinreb insaturadas ii se someten a condiciones de ciclopropanación de Simmons-Smith para proporcionar las amidas de Weinreb que contienen ciclopropilo ix. Estas se convierten en los productos finales según se señala en los esquemas generales 1-3.

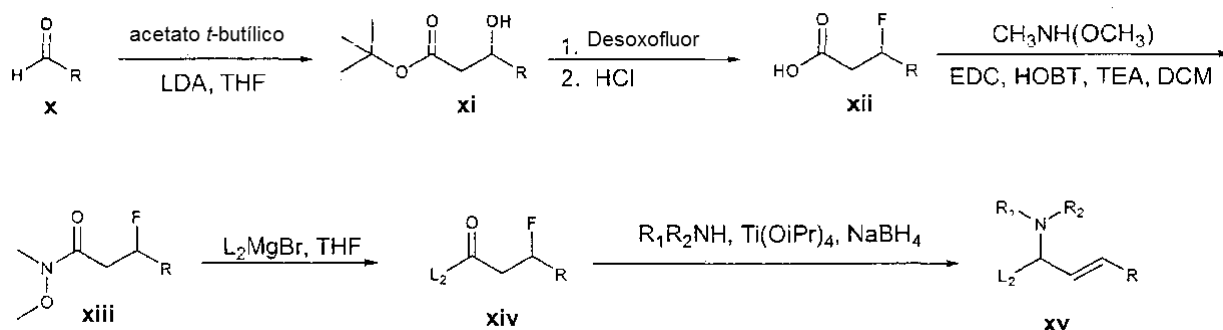
20

ESQUEMA GENERAL 4

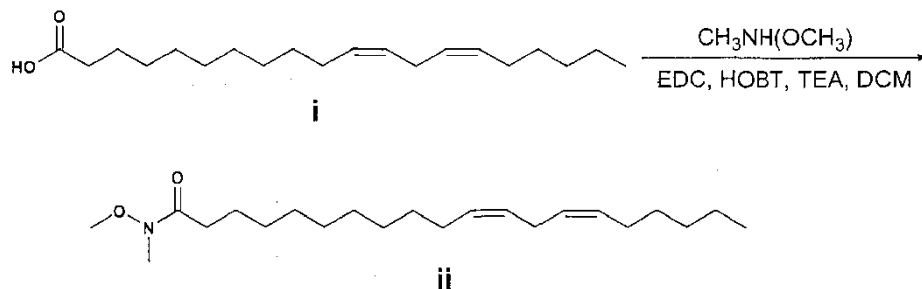


5 La síntesis de los lípidos catiónicos de amina alílica xv es un proceso lineal que comienza con el aldehído x. La adición de acetato de t-butilo genera el éster β-hidroxi xi. La conversión de la funcionalidad de hidroxilo en un grupo fluoro y el posterior tratamiento con ácido general el ácido β-fluoro xii. La conversión del ácido en la amina Weinreb tras la adición de Grignard proporciona la cetona β-fluoro xiv. La aminación reductora resulta en la eliminación simultánea para generar la amina alílica deseada xv.

ESQUEMA GENERAL 5

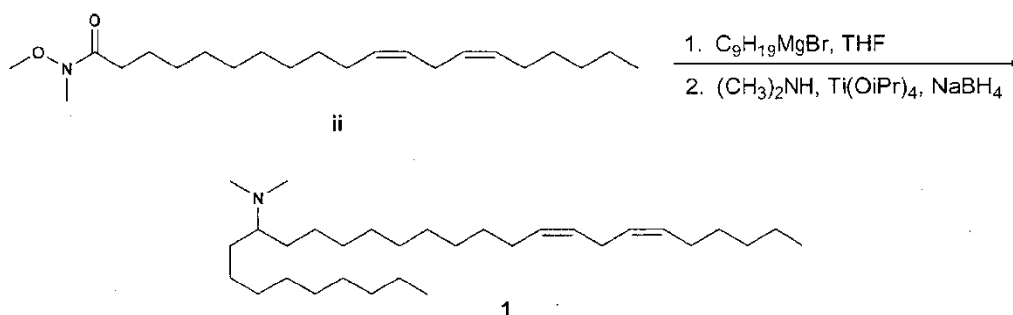


20,23-nonacosadien-10-amina, N,N-dimetil-, (20Z,23Z) (Compuesto 1)



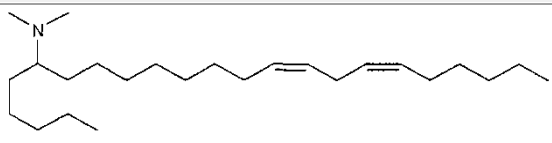
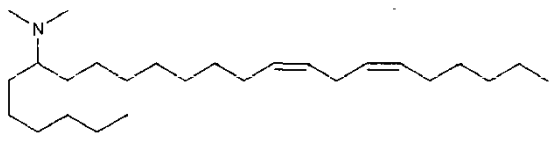
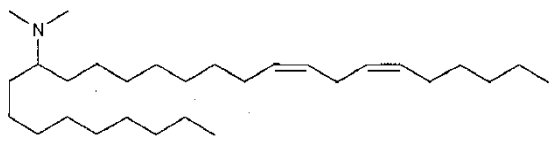
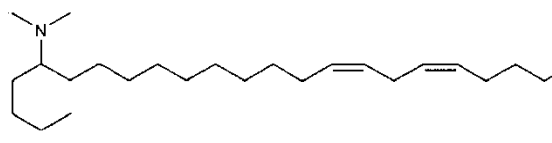
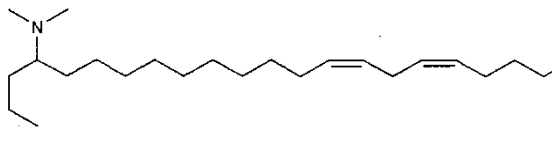
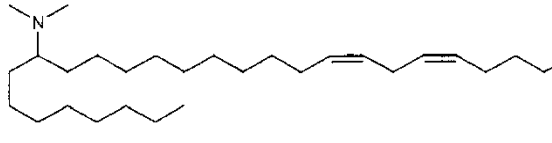
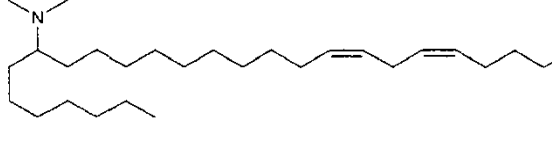
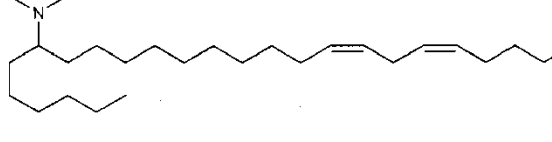
10 Se mezclaron ácido 11,14-eicosadienoico, (11Z,14Z)- (50 g, 162 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (31,6 g, 324 (mmol)), HOAt (44,1 g, 324 (mmol)), Et₃N (45,2 ml, 324 (mmol)) y EDC (62,1 g, 324 (mmol)) en DCM (810 ml) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se lavó 5 x 700 ml de agua, luego se lavó 1 x 600 ml NaOH 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de celite y se evaporó para obtener 53,06 g (93 %) 11,14-eicosadienamida, N-metoxi-N-metil-, (11Z,14Z) como un aceite dorado transparente.

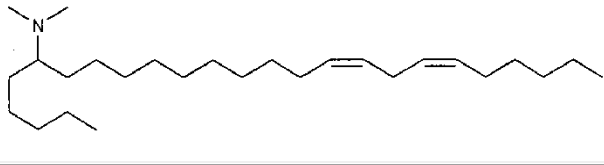
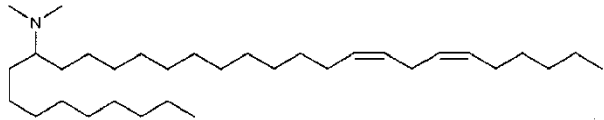
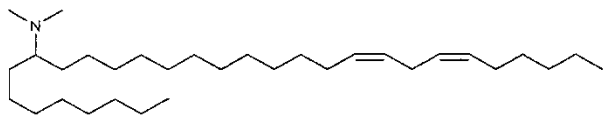
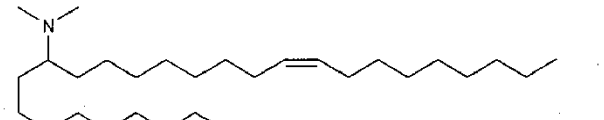
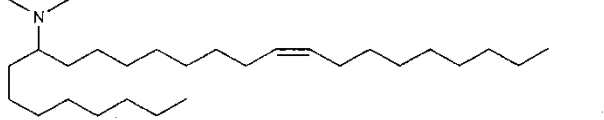
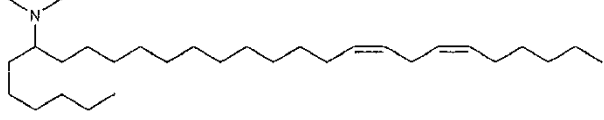
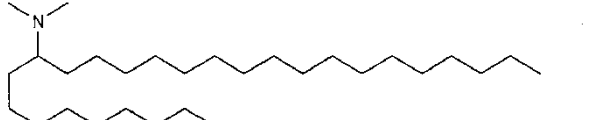
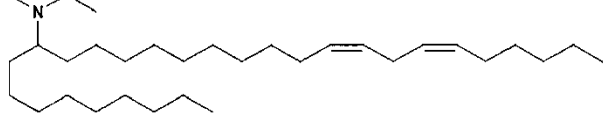
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 18H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H).

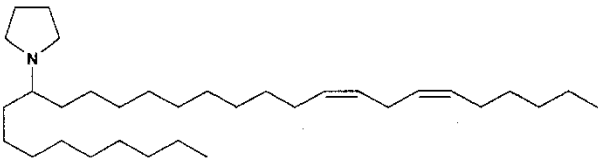
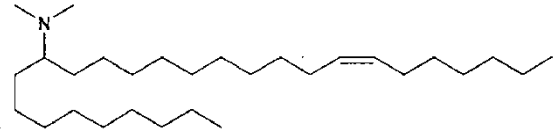
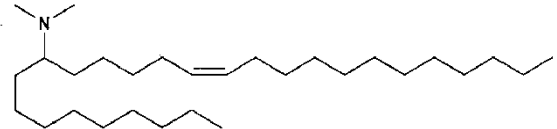
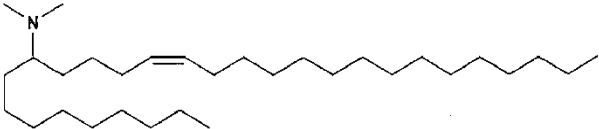
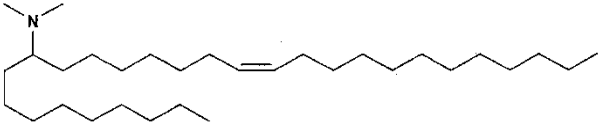
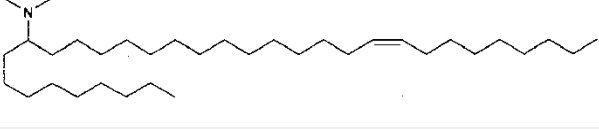
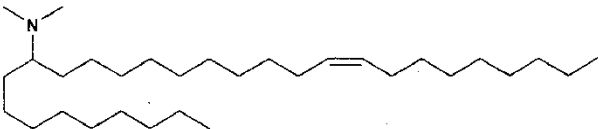
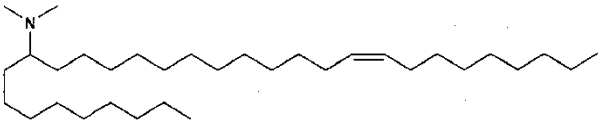


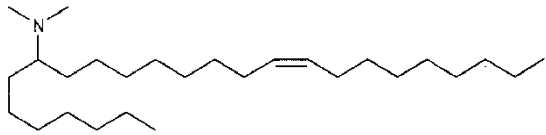
- Se disolvió 11,14-eicosadienamida, *N*-metoxi-*N*-metil-, (11*Z*,14*Z*)- **1** (4 g, 11,38 mmol) en THF seco (50,0 ml) en un matraz de 250 mL, luego se agregó bromuro de nonilmagnesio 1 M (22,76 ml, 22,76 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 10 min, la reacción se aplacó lentamente con exceso de NH₄Cl ac. sat. La reacción se lavó en un embudo de separación con hexano y agua, se agitó, la capa acuosa inferior se descartó, la capa superior se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar la cetona bruta como un aceite dorado. A la cetona bruta mencionada anteriormente se agregó dimetilamina (2 M en THF) (14,22 ml, 28,4 mmol), posteriormente Ti(O-*i*Pr)₄ (6,67 ml, 22,76 mmol) y se dejaron en agitación durante toda la noche. Al día siguiente, se agregó EtOH (50 ml) y posteriormente NaBH₄ (0,646 g, 17,07 mmol). Después de 5 min de agitación, se inyectó directamente toda la reacción en una columna de sílice de 40 g que estaba alineada con una columna de sílice de 330 g. Se eluyó 10 min en 100 % de DCM, luego 30 min en 0-15 % de MeOH/DCM, se recogió la 20,23-nonacosadien-10-amina, *N,N*-dimetil-, (20*Z*,23*Z*) (**1**) (2,45 g, 5,47 mmol, 48,1 % de rendimiento) como un aceite débilmente dorado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,05 (m, 4H), 1,45-1,16 (m, 38H), 0,89 (m, 6H). HRMS calculado para C₃₁H₆₁N 448,4877, encontrado 448,4872.
- Los compuestos 2-30 son lípidos catiónicos nuevos y se prepararon según el esquema general 1 indicado anteriormente.

Compuesto	Estructura	HRMS
2		calculado C ₂₈ H ₅₆ N 406,4407, encontrado 406,4405.
3		calculado C ₂₇ H ₅₄ N 392,4251, encontrado 392,4250.
4		calculado C ₂₄ H ₄₈ N 350,3781, encontrado 350,3770.
5		calculado C ₂₃ H ₄₆ N 336,3625, encontrado 336,3613.
6		calculado C ₂₅ H ₅₀ N 364,3938, encontrado 364,3941.

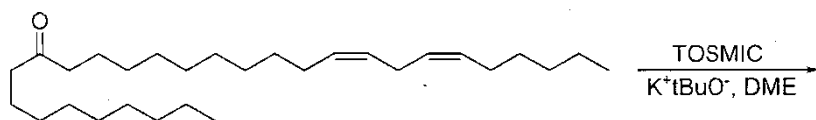
Compuesto	Estructura	HRMS
		
7		calculado C ₂₆ H ₅₂ N 378,4094, encontrado 378,4081.
8		calculado C ₂₉ H ₅₈ N 420,4564, encontrado 420,4562.
9		calculado C ₂₆ H ₅₂ N 378,4094, encontrado 378,4089.
10		calculado C ₂₅ H ₅₀ N 364,3938, encontrado 364,3931.
11		calculado C ₃₀ H ₆₀ N 434,4720, encontrado 434,4717.
12		calculado C ₂₉ H ₅₈ N 420,4564, encontrado 420,4561.
13		calculado C ₂₈ H ₅₆ N 406,4407, encontrado 406,4404.
14		calculado C ₂₇ H ₅₄ N 392,4251, encontrado 392,4245.

Compuesto	Estructura	HRMS
		
15		calculado C ₃₃ H ₆₆ N 476,5190, encontrado 476,5196.
16		calculado C ₃₂ H ₆₄ N 462,5033, encontrado 462,5045.
17		calculado C ₂₉ H ₅₉ N 422,4720, encontrado 422,4726.
18		calculado C ₂₈ H ₅₇ N 408,4564, encontrado 408,4570.
19		calculado C ₃₀ H ₅₉ N 434,4720, encontrado 434,4729
20		calculado C ₂₉ H ₆₁ N 424,4877, encontrado 424,4875.
21		calculado C ₃₂ H ₆₄ N 462,5033, encontrado 462,5023.
22		calculado C ₃₃ H ₆₄ N 474,5033, encontrado

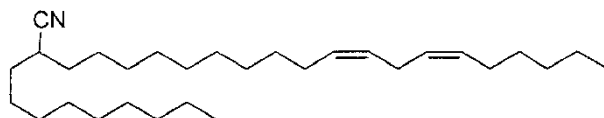
Compuesto	Estructura	HRMS
		474,5033.
23		calculado C ₂₉ H ₆₀ N 422,4720, encontrado 422,4716.
24		calculado C ₂₉ H ₆₀ N 422,4720, encontrado 422,4718.
25		calculado C ₃₁ H ₆₄ N 450,5033, encontrado 450,5031.
26		calculado C ₃₁ H ₆₄ N 450,5033, encontrado 450,5034.
27		calculado C ₃₅ H ₇₂ N 506,5659, encontrado 506,5635.
28		calculado C ₃₁ H ₆₄ N 450,5033, encontrado 450,5037.
29		calculado C ₃₃ H ₆₈ N 478,5346, encontrado 478,5358.
30		calculado C ₂₇ H ₅₆ N 394,4407, encontrado

Compuesto	Estructura	HRMS
		394,4407.

(12Z,15Z)-N,N-dimetil-2-nonilhenicososa-12,15-dien-1-amina (Compuesto 31)

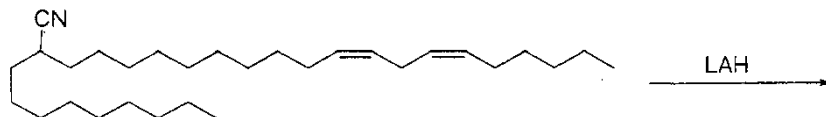


iii

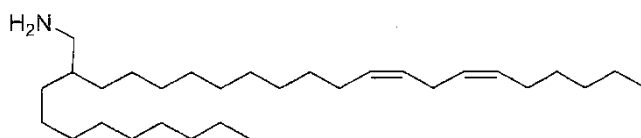


iv

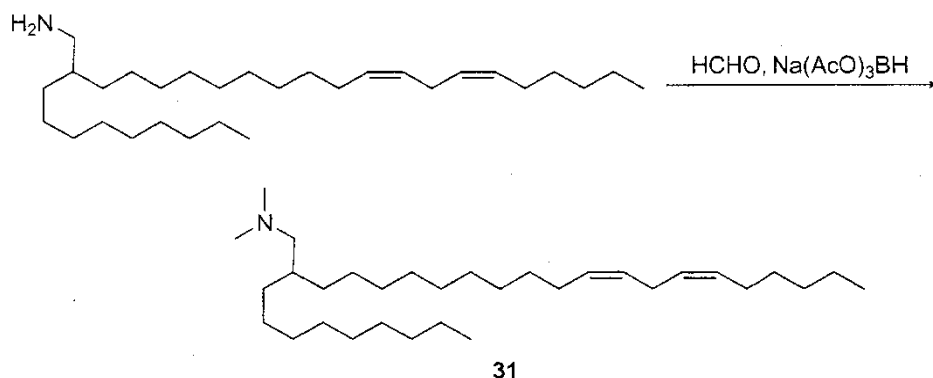
- 5 Una disolución de cetona iii (4,0g, 9,55mmol), TOSMIC (2,4g, 12,4mmol) en dimetoxietano (45 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con terc-butóxido de potasio (19,1mmol, 19,1mL de una disolución 1M en tBuOH). Después de 90 minutos, la reacción se dividió entre hexanos y agua. Los productos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Este material se purificó mediante cromatografía rápida (0-5 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (que contiene ~20 % de s.m.). Esta mezcla se llevó a la siguiente etapa tal cual estaba. LC/MS (M+H) = 430,6.



iv

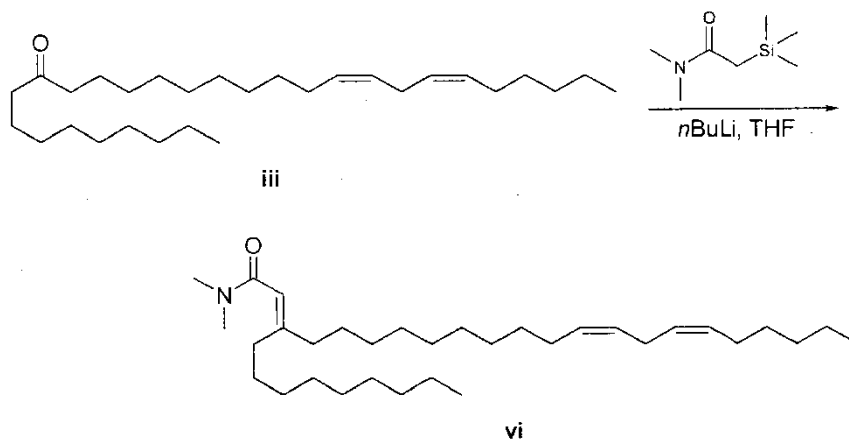


- 10 Se agregó hidruro de aluminio y litio (23,9mmol, 23,9mL de una disolución 1M en THF) directamente al nitrilo iv (3,42g, 8mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se diluyó con 100mL de THF, se enfrió hasta 0 °C y se aplacó cuidadosamente con disolución de decahidrato de sulfato de sodio. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con THF. El filtrado se evaporó al vacío y se llevó directamente a la siguiente reacción bruta. LC/MS (M+H) = 434,6.

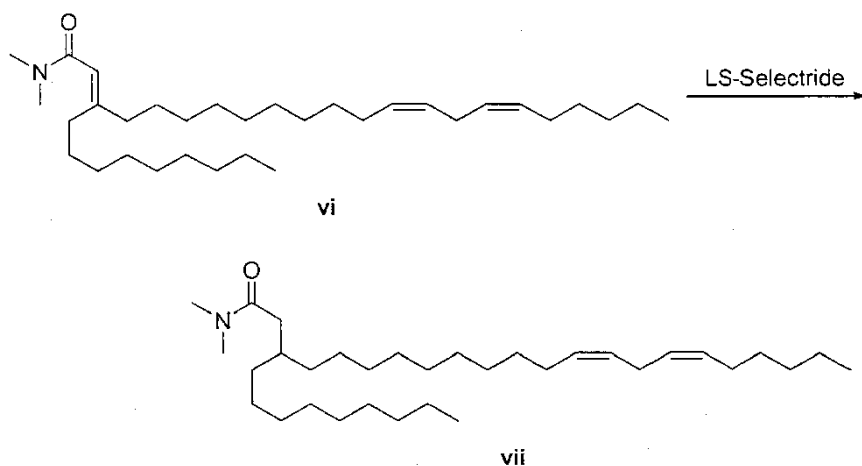


5 Una disolución de la amina primaria (3,45g, 6,2mmol) en dicloroetano (100mL) se trató con formaldehído (1,6mL, 21,7mmol) y posteriormente triacetoxiborohidruro de sodio (6,6g, 31mmol). Después de 5 minutos, la reacción se dividió entre diclorometano y NaOH 1N. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna C8) para proporcionar (12Z,15Z)-*N,N*-dimetil-2-nonilhenicoso-12,15-dien-1-amina. HRMS calculado 462,5033, encontrado 462,5026. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,35 (m, 4H), 2,78 (2H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 2,18 (s, 6H), 2,05 (m, 6H), 1,3 (m, 39H), 0,89 (m, 6H).

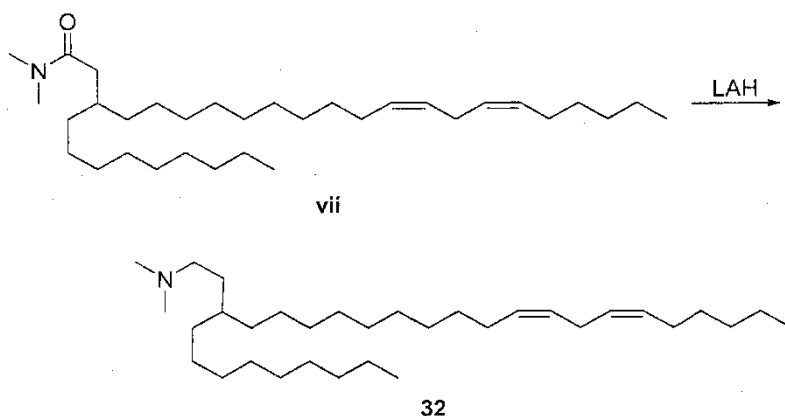
(13Z,16Z)-*N,N*-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina (Compuesto 32)



10 El reactivo de Peterson siliil amida (3,1g, 16,7mmol) se disolvió en THF (35mL) y se enfrió hasta -63°C . A esta disolución se agregó $n\text{BuLi}$ (16,7mmol, 6,7mL de una disolución 2,5M). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La cetona (5,0g, 11,9mmol) se disolvió en THF (25mL) en un segundo matraz. El reactivo de Peterson se transfirió a la disolución de cetona a -60°C . La reacción se calentó hasta -40°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 0°C durante 30 minutos. La reacción se aplacó con bicarbonato de sodio, se diluyó con agua adicional y se dividió entre agua/hexanos. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida (0-40 % de MTBE/hexanos) proporcionó la amida α,β -insaturada **vi**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,75 (s, 1H), 5,36 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,35 (m, 34H), 0,89 (m, 6H).

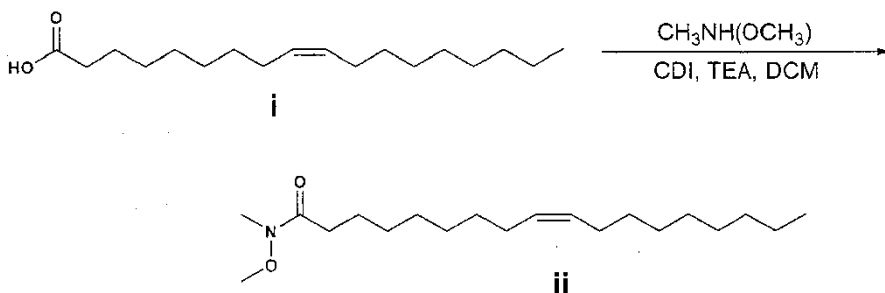


5 La amida α,β -insaturadas vi (1g, 2,1mmol) y LS-Selectride (4,1mmol, 4,1mL de una disolución 1M) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron hasta alcanzar 60 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se dividió entre disolución de cloruro de amonio y heptano. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar la amida vii. Este intermediario se llevó directamente a la siguiente reacción bruto.



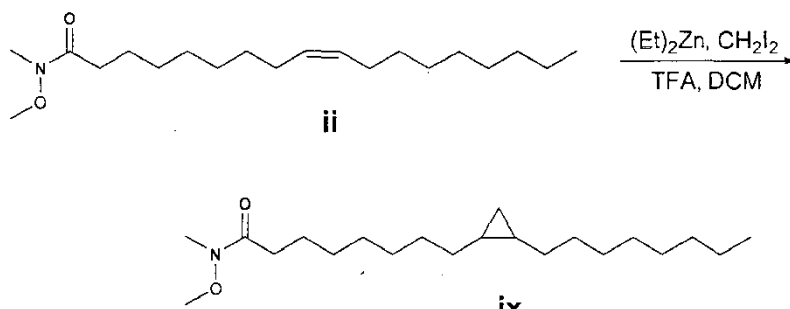
10 A una disolución de la amida vii (2,85g, 5,8mmol) se agregó hidruro de litio y aluminio (8,7mmol, 8,7mL de una disolución 1M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se aplacó mediante la adición lenta de disolución de decahidrato de sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y se lavaron con THF y el filtrado se evaporó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna C8) para proporcionar (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina (Compuesto 32) como un aceite. HRMS (M+H) calculado 476,5190, encontrado 476,5189. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,37 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (m, 8H), 2,05 (c, 4H), 1,28 (m, 41H), 0,89 (m, 6H).

15 N,N-dimetil-1-(2-octilciclopropil)heptadecan-8-amina (Compuesto 33)

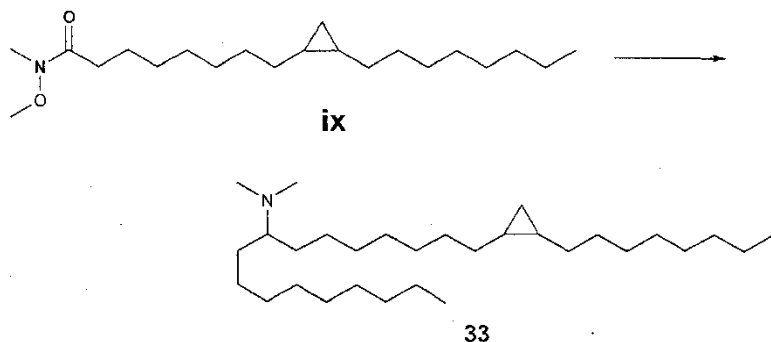


20 A una disolución de ácido oleico (1g, 3,5mmol) en DCM (500 mL) enfriada hasta 0 °C se agregó CDI (0,63g, 3,9mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos después de enfriarse hasta 0 °C y tratarse primero con trietilamina (0,39g, 3,9mmol) y luego clorhidrato de dimetilhidroxilamina (0,38g, 3,9mmol). Después de 1 hora, la reacción se dividió entre agua y heptano. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato

de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar la amida de Weinreb ii que se llevó directamente a la siguiente reacción.



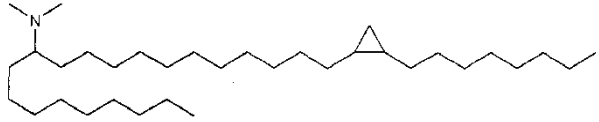
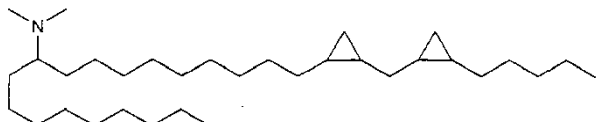
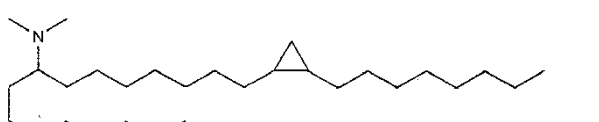
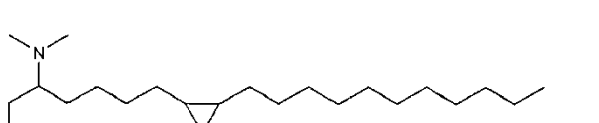
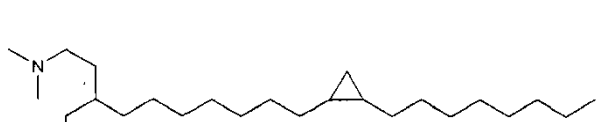
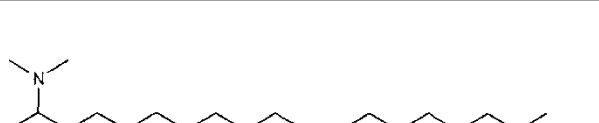

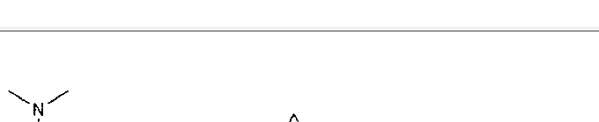
5 Una disolución de dietilzinc (70,3mmol, 70,3mL de una disolución 1M) en diclorometano (130mL) se enfrió hasta -1 °C y se trató por goteo con TFA (8,0g, 70,3mmol). Después de 30 minutos, se agregó diyodometano (18,8g, 70,3mmol) y esto se envejeció durante 30 minutos en el baño de hielo. A este disolución se agregó la amida de Weinreb ii (7,6g, 23,4mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se aplacó con disolución de cloruro de amonio (100mL) y la capa orgánica se retiró por división, se lavó con tiosulfato de sodio al 10 %, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se hizo por cromatografía rápida (0-30 % MTBE/heptano) y proporcionó el producto deseado ix. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,48 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 22H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), -0,32 (m, 1H).



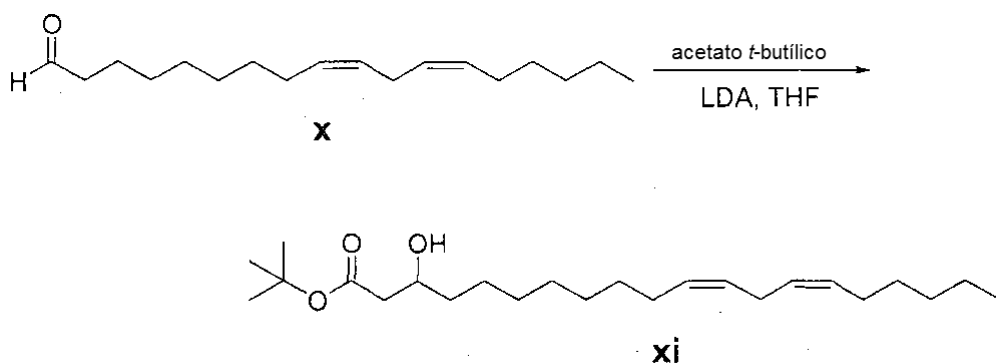
15 La conversión de la amida de Weinreb ix en el Compuesto 33 se llevó a cabo de forma análoga a la descrita para el Compuesto 1 mencionado anteriormente (adición de nonilo de Grignard y posterior aminación reductora). LC/MS (M+H) = 436,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 6H), 1,30 (m, 45H), 0,91 (m, 6H), 0,68 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), -0,31 (m, 1H).

Los compuestos 34-43 son lípidos catiónicos nuevos y se prepararon según los esquemas generales 1-4 indicados anteriormente.

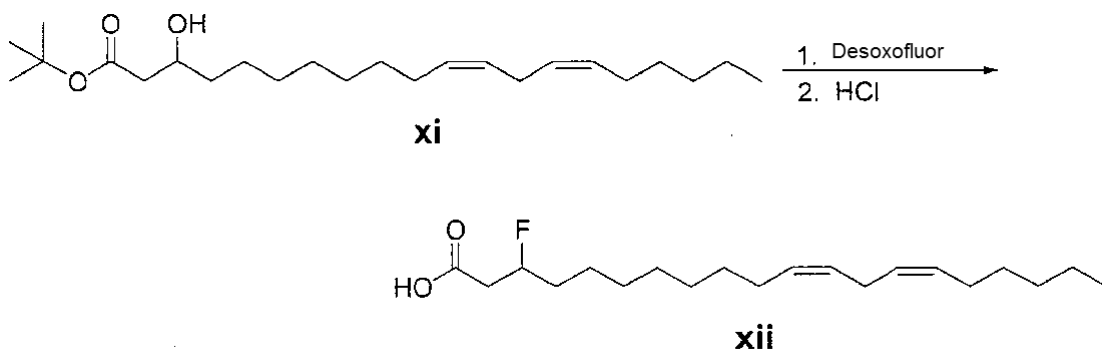
Compuesto	Estructura	HRMS
34		calculado C ₃₀ H ₆₂ N 436,4877, encontrado 436,4872.
35		calculado C ₃₂ H ₆₆ N 464,5190, encontrado 464,5186.

Compuesto	Estructura	HRMS
36		calculado C ₃₄ H ₇₀ N 492,5503, encontrado 492,5496.
37		calculado C ₃₃ H ₆₆ N 476,5190, encontrado 476,5174.
38		calculado C ₂₉ H ₆₀ N 422,4720, encontrado 422,4701.
39		calculado C ₃₀ H ₆₂ N 436,4877, encontrado 436,4880.
40		calculado C ₃₂ H ₆₆ N 464,5190, encontrado 464,5199.
41		calculado C ₃₀ H ₆₂ N 436,4877, encontrado 436,4877.
42		calculado C ₃₀ H ₆₂ N 436,4877, encontrado 436,4875.
43		LC/MS (M+H) 408,6.

(11E,20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacosa-11,20,23-trien-10-amina (Compuesto 44)

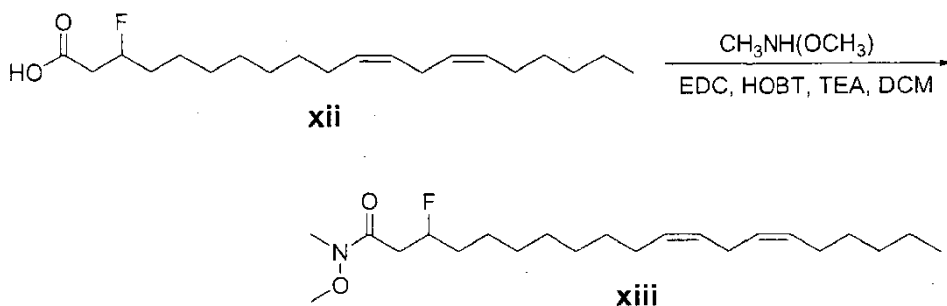


5 A una disolución de LDA (95mmol, 47,5mL de una disolución 2M) en THF (127mL) enfiada hasta alcanzar $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó acetato de t-butilo. La reacción se agitó durante 15 minutos y posteriormente se agregó el aldehído x. La reacción se aplacó inmediatamente con disolución de cloruro de amonio, se calentó hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua/pentano. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. LC/MS (M+H-tBu) = 325,4.

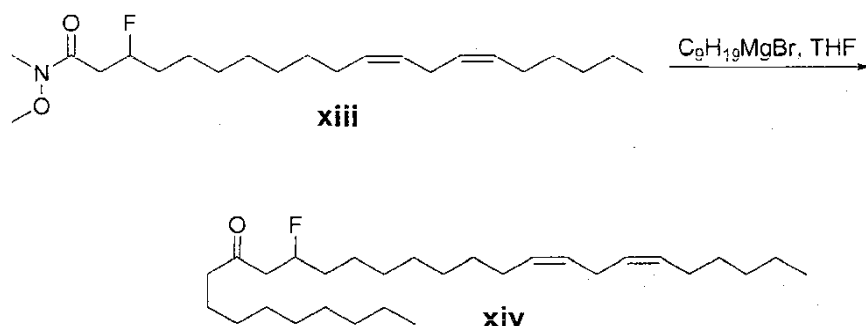


10 La hidroxi cetona **xi** (7g, 18,4mmol) se disolvió en diclorometano (150mL) y se enfió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con desoxofluor (7,3g, 33,1mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 16 horas y posteriormente se aplacó con disolución de bicarbonato de sodio. La reacción se dividió y los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La cromatografía en columna rápida (0-5 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el estér de α -fluoro.

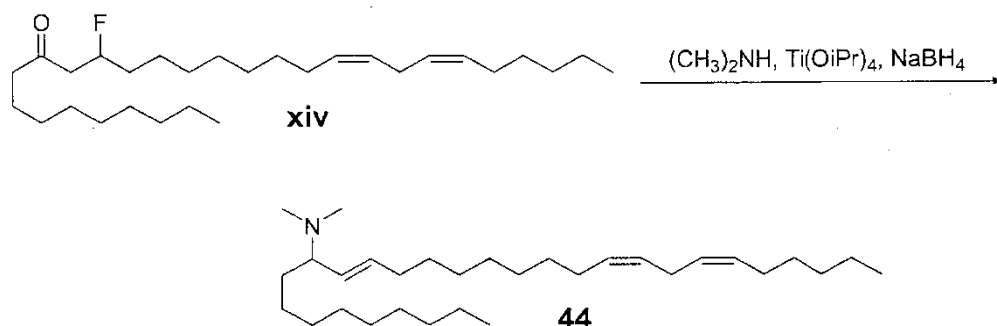
15 El intermediario éster de fluoro (6g, 15,6mmol) en diclorometano se trató con cloruro de hidrógeno (157mmol, 39,2mL de una disolución 4M en dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el ácido de β -fluoro deseado **xii**. LC/MS (M+H) = 327,3.



20 El ácido fluoro carboxílico **xii** (5,1g, 15,7mmol), EDC (6,0g, 31,4mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,1g, 31,4mmol), trimetilamina (4,0g, 39,2mmol) y HOAt (4,3g, 31,4mmol) se combinaron en DCM (78mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se dividió entre agua/DCM y los productos orgánicos se lavaron con agua (3x) y disolución de NaOH (1x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa para proporcionar la amida de Weinreb deseada **xiii**. LC/MS (M+H) = 370,4

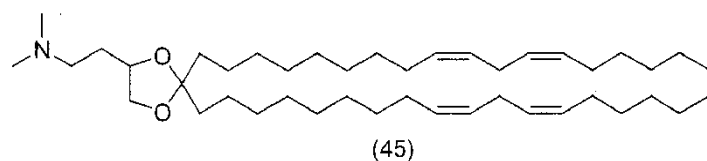


5 Una disolución de amida de Weinreb **xiii** (4,3g, 11,7mmol) en THF (50mL) se trató con bromuro de nonilmagnesio (23,4mmol, 23,4mL de una disolución 1M) a temperatura ambiente. La reacción se aplacó con disolución de cloruro de amonio después de 1 hora y se dividió entre agua y pentano. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Este material se llevó a la siguiente etapa bruto.

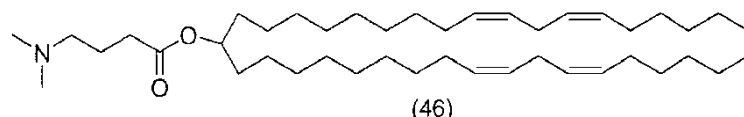


10 La cetona **xiv** (5,1g, 11,7mmol) se trató con dimetilamina (29,3mmol, 14,7mL de una disolución de 2M en THF) e isopropóxido de titanio(IV) (6,7g, 23,5mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó etanol (50mL) y posteriormente borohidruro de sodio (0,67g, 17,6mmol). La reacción se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía rápida (0-15 % de MeOH/DCM). El material requirió una segunda purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar (11E,20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacosa-11,20,23-trien-10-amina. HRMS calculado 446,4720, encontrado 446,4724. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,48 (m, 1H), 5,37 (m, 4H), 5,23 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,04 (m, 6H), 1,56 (m, 1H), 1,30 (m, 31H), 0,89 (m, 6H).

15 El compuesto **45** es DLinkC2DMA, según se describe en Nature Biotechnology, 2010, 28, 172-176, WO 2010/042877 A1, WO 2010/048536 A2, WO 2010/088537 A2 y WO 2009/127060 A1.



El compuesto **46** es MC3 según se describe en WO 2010/054401 y WO 2010/144740 A1.



20 E. Composiciones de nanopartículas lipídicas

Las siguientes composiciones de nanopartículas lipídicas (LNP) de la presente invención son útiles para la administración de oligonucleótidos, específicamente moléculas de ANic de la invención:

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 56,6/38/5,4;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 60/38/2;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 67,3/29/3,7;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 49,3/47/3,7;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG 50,3/44,3/5,4;

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-C-DMA / DSPC 40/48/2/10;

5 Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG / DSPC 40/48/2/10; y

Lípido catiónico / Colesterol / PEG-DMG / DSPC 58/30/2/10.

Ejemplo 3: Anulación de la inmunogenicidad con modificaciones de azúcar en 2'

Los ARN no modificados, incluidos ARN_{ic}, inducen una respuesta inmunoestimuladora que es mediada principalmente por los receptores similares a Toll endosómicos (véase Judge and MacLachlan, 2008, Hum Gene Ther 19, 111-24.). La respuesta inmunitaria y la liberación de citocinas inflamatorias posterior representa un desafío para el desarrollo de la iARN terapéutica segura. Los informes publicados anteriormente han investigado los potenciales inmunoestimuladores de ARN_{ic} modificados. Judge et al evaluó la modificación 2'OMe de los cuatro nucleótidos en la cadena pasajera de un ARN_{ic} de ApoB (véase Judge et al., 2006, Mol Ther 13, 494-505). Informaron que las modificaciones A, G y U son eficaces para reducir los niveles de TNF-alfa, sin embargo, 2'OMe C fue sorprendentemente ineficaz. Un subconjunto de ARN_{ic} modificados se evaluaron in vivo en ratones y confirmaron el resultado de PBMC in vitro, a saber, que las modificaciones 2'OMe son eficaces a menos que se apliquen a citidina. El resultado de citidina se recapituló en un estudio aparte en el que también se mostró que la inducción de interferón-alfa mediante un ARN no modificado se puede antagonizar mediante un ARN_{ic} que contiene adenosinas 2'OMe (véase Eberle, et al., 2008, J Immunol 180, 3229-37).

20 Antes, las uridinas modificadas en 2'-metoxi (2'OMe), fluoro (2'F) y desoxi (2'H) se compararon con ARN de cadena simple y los tres tipos de modificación redujeron los niveles de TNA-alfa (véase Sioud et al., 2007, Biochem Biophys Res Commun 361, 122-6). De manera interesante, solo la modificación 2'OMe antagonizó de forma significativa la inducción de TNF α mediante un ARN no modificado aparte. Robbins et al., llevaron a cabo un experimento relacionada donde evaluaron la eficacia de A, G y C modificadas por 2'OMe en ARN de cadena simple (véase Robbins et al., 2007, Mol Ther 15, 1663-9). Las tres modificaciones con 2'OMe silenciaron de manera eficaz la inducción de IFN α de los propios ARN, sin embargo, solo 2'OMe-A antagonizó de forma completa la inducción de IFN α mediante un ARN no modificado aparte.

Los ARN_{ic} de estructura doble que contienen combinaciones de modificaciones 2'F y 2'OMe se compararon in vivo en ratones (véase Shin et al., 2007, Biochem Biophys Res Commun 364, 436-42). Las modificaciones de metoxi generales solas o combinadas con pirimidinas fluoro fueron eficaces para reducir la inducción de interferón, mientras que las modificaciones con pirimidina fluoro solo fueron menos eficaces. Cekaite et al., emplearon una estrategia de biomarcador de ARN_m para evaluar los efectos de las modificaciones 2'F-U y 2'OMe-U sobre el potencial inmunoestimulador de ARN monocatenarios y hallaron que las uridinas fluoro y metoxi son igualmente eficaces para silenciar la respuesta inmunitaria (véase Cekaite et al., 2007, J Mol Biol 365, 90-108). En resumen, el cuerpo de literatura publicada ha evaluado las modificaciones 2'OMe y 2'F en una variedad de contextos, pero todavía no se han comparado sistemáticamente las modificaciones 2'F y 2'OMe en los cuatro nucleótidos.

Aquí, el solicitante informa sobre la aplicación de un ensayo con monocitos de sangre periférica humanos (PBMC) in vitro para medir la inducción de TNF-alfa resultante de la administración de los ARN_{ic} formulados como nanopartícula lipídica (LNP) (véase, por ejemplo, Peacock et al., 2011, J Am Chem Soc 133, 9200-3). En un barrido sistemático, las modificaciones 2'OMe y 2'F se aplicaron a un nucleótido de manera específica en la cadena guía, pasajera o en ambas cadenas de la estructura doble de múltiples ARN_{ic} y se sometieron a ensayo para determinar la estimulación inmunitaria. El solicitante agrega a los informes existentes que los sesgos del nucleótido influyen sobre la capacidad de estas modificaciones de ribosa para conferir un ocultamiento inmunitario al recapitular cargas conocidas de la modificación de citidina y halla que la adenosina fue el único nucleótido que confirió ocultamiento inmunitario mediante las modificaciones 2'OMe y 2'F.

Materiales y métodos

Secuencia oligo y síntesis: ARN_{ic} de beta-galactosidasa en función de secuencias de ARN_{ic} publicadas anteriormente (véase Judge et al., 2005, Nat Biotechnol 23, 457-62) con la adición de dos prolongaciones en el nucleótido uridina en ambas cadenas (R-008242441-000D, véase la Tabla 1). Los ARN_{ic} originales publicados eran romos sin prolongaciones. El ARN_{ic} testigo de B-gal utilizado es una secuencia diana que no es de direccionamiento (R-008384290-000L). Un análisis más limitado se llevó a cabo con un ARN_{ic} publicado anteriormente dirigido a ApoB (véase Judge et al., 2006, Mol Ther 13, 494-505) que tenía una cadena guía fosforilada (R-008384421-000T). Los ARN_{ic} modificados se sintetizaron en Merck & Co. utilizando métodos estándares.

Formulación de ARN_{ic} y administración a PBMC: El aislamiento de los monocitos de sangre periférica (PBMC) humanos, la formulación de nanopartículas lipídicas con ARN_{ic} (LNP) y la administración a los PBMC se llevó a

cabo tal como se describió anteriormente (véase Peacock et al., 2011, J Am Chem Soc 133, 9200-3). Los PBMC se purificaron a partir de capas leucocitarias (leucocitos y plaquetas) en un gradiente de Ficoll-Paque (Amersham). Las células se resuspendieron en medio de congelación (Gibco) a una concentración de 5-10 millones de células por ml, se dividieron en alícuotas para viales criógenos (Corning) y se congelaron durante toda la noche a -70C antes de su transferencia a un sistema de almacenamiento de células en nitrógeno líquido adecuado. La mezcla de lípidos L201 es una combinación de 6 % de PEG-DMG (Sunbright), 44 % de Colesterol (MP Biomedical) y 50 % de ClinDMA (véase US 7 514 099). La mezcla de lípidos se sometió a sonicación hasta su disolución completa (~5 minutos), luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. El volumen se ajustó hasta 25mL con etanol, luego se transfirió a un tubo cónico de 50 ml y se almacenó a 4C durante hasta 1 semana. Los ARNic se diluyeron en disolución salina tamponada con HEPES (20mM Hepes, 150mM NaCl), luego se mezclaron a 3000 RPM en un agitador de placa. Durante la agitación, un volumen igual de 200uM ARNic concentrado se combinó con la mezcla de lípidos L201 en una placa de 96 pocillos de fondo redondo Costar. Las muestras se diluyeron con un volumen igual de DPBS, se mezclaron a una configuración baja (700 RPM) durante al menos 5 minutos. Esto generó ARNic formulado en LNP a 50uM. Las células PBMC congeladas se descongelaron, se diluyeron hasta la concentración deseada de 250 a 500 mil por pocillo y luego se cultivaron en medios RPMI (Cellgro) que contenían 2X PenStrep y FBS al 10 %. La mezcla de LNP-ARNic se diluyó 20 veces en PBMC recientemente colocados en placas de 96 pocillos de fondo redondo Costar. Los pocillos se mezclaron rápidamente con pipeteo suave y luego se incubaron durante toda la noche (16-20hrs). Al día siguiente, las células se aglomeraron y se tomaron alícuotas de los medios acondicionados de la placa de experimento para una nueva placa de almacenamiento de 96 pocillos. Las muestras luego se congelaron a -80 o se procesaron directamente con ELISA de citocinas.

Ensayos ELISA de citocinas: Una microplaca de 96 pocillos blanca PS (Nunc MaxiSorp) se recubrió con 100uL/pocillo de anticuerpo TNF-alfa humano (Thermo Scientific) diluido 1:250 en PBS. La placa se selló y se incubó durante toda la noche sobre la mesa de trabajo a temperatura ambiente. A continuación, la placa se bloqueó con 225uL/pocillo de BSA-PBS al 4 % (tampón de bloqueo) durante 1 hr, TA. Después de incubación durante toda la noche, el tampón de bloqueo se aspiró de las placas. Se preparó un estándar de TNF α humana a partir de una concentración de 2000pg/mL como una dilución en serie de 7 puntos, 2 veces en FBS-PBS al 10 % en la placa recubierta. 80-100uL/pocillo de sobrenadante de PBMC se transfirieron a la placa recubierta. La placa se incubó durante 1-2 hr a temperatura ambiente con agitación suave. La placa se lavó 3X con PBST luego se agregaron 100uL/pocillo de anticuerpo de detección diluido 1:250 en BSA-PBS al 4 %. La placa se selló y se incubó 2hr a TA (también se puede incubar ON a 4C). La placa se lavó 3X con PBST luego se agregaron 100uL/pocillo de conjugado estreptavidina-HRP diluido 1:500 en BSA-PBS al 4 % y se incubaron durante al menos 30 min. A continuación, se lavaron las placas 4X con PBST. El reactivo de detección peroxidasa de rábano basado en Luminol, SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate (Pierce) se preparó al mezclar partes iguales de Luminol/Enhancer en el tampón de peróxido estable. Se agregaron 100uL de reactivo ECL a cada pocillo, se mezclaron suavemente durante 30 seg-1 min y luego la placa se leyó con el lector de placas EnVision (Perkin Elmer).

Medición de la actividad de beta-galactosidasa: Una línea celular derivada de hepatocitos de ratón (Hepal-6) se cotransfectó con un plásmido de beta-galactosidasa (pCMV SPORT Beta-gal, Invitrogen) y ARNic utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Las células se sembraron a 20 000 por pocillo en placas blancas opacas de 96 pocillos PolySorp (Nunc), se incubaron 24 horas a 37C, luego se transfectaron con 10nM de ARNic y 0,6ng/uL de plásmido pCMV SPORT Beta-gal. Las células transfectadas se incubaron durante toda la noche a 37C, luego se midió la actividad enzimática de Beta-gal utilizando el sistema de detección de luminiscencia Gal-Screen (Applied Biosystems) y el lector de placas SpectraMax (Molecular Devices). Los valores de luminiscencia se normalizaron para un ARNic testigo de no direccionamiento para calcular el porcentaje de actividad. La secuencia de ARNic testigo contiene los residuos fluoro 2'F (f), metoxi 2'OMe (m), dseoxi 2'H (d) y ribo 2'OH (r) en las posiciones indicadas, así como casquetes abásicos invertidos (iB) en la cadena pasajera (R-008039829-001W).

Resultados

Se desarrolló un ensayo in vitro para medir el potencial inmunoestimulador de los ARNic al monitorizar la inducción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en monocitos de sangre periférica (PBMC) humanos (véase Peacock et al., 2011, J Am Chem Soc 133, 9200-3). Los ARNic se formularon en nanopartículas lipídicas que se aproximan a aquellos utilizados para estudios in vivo y el desarrollo de ARNic terapéuticos (véase Abrams et al., 2010, Mol. Ther., 18: 171-80). Se seleccionaron dos ARNic publicados con potenciales inmunoestimuladores conocidos (véase Judge et al., 2005, Nat Biotechnol 23, 457-62) para la evaluación sistemática de las modificaciones de ribosa metoxi (2'OMe) y fluoro (2'F) de los cuatro nucleótidos de las cadenas pasajera y guía. Uno de estos ARNic se dirige a Beta-galactosidasa (B-gal 728), mientras que el otro es un testigo relacionado, pero que no es direccionamiento (Testigo de B-gal). Además, el solicitante llevó a cabo un análisis más limitado de 2'OMe en un Análisis de ApoB, otro ARNic con respuesta inmunitaria descrita anteriormente (véase Judge et al., 2006, Mol. Ther., 13: 494-505).

Evaluación de modificaciones de pirimidina: La modificación metoxi (2'OMe) de citidina fue en gran medida ineficaz para reducir la estimulación inmunitaria mediada por ARNic, según se midió por la elevación de los niveles de TNF α en cultivos de PBMC humanos (Tablas 14-17). Esto recapitula los hallazgos de informes publicados de que la modificación 2'OMe de citidina no fue eficaz (véase Eberle et al., 2008, J. Immunol 180, 3229-37 y Shin et al., 2007, Biochem Biophys Res Commun 364, 436-42). Extendemos estas observaciones a las modificaciones 2'-fluoro de

citidina (2'F) que son ineficaces de igual manera para reducir la inducción de TNFa mediado por ARNic. La modificación de uridina con 2'OMe es marcadamente más eficaz para reducir la estimulación inmunitaria mediada por ARNic (Tablas 14-16); donde redujo los niveles de TNFa 7-70 veces con respecto al testigo no modificado (Tabla 14). Sin embargo, las modificaciones 2'F resultaron en una reducción menos significativamente de los niveles de TNFa (4-6 veces). También cabe señalar que cuando la cadena guía del ARNic testigo de B-gal se modificó solo en tres posiciones, el ocultamente inmunitario conferido por 2'F y 2'OMe estuvo significativamente comprometido (Tabla 15). Las modificaciones metoxi de pirimidinas en un ARNic de ApoB resultaron en tendencias similares: la uridina modificada redujo la inducción de TNFa mientras que la citidina no (Tabla 17).

Evaluación de modificaciones de purina: La modificación de guanosina siguió el mismo patrón observado para uridina. Las modificaciones metoxi son eficaces para reducir la inducción de TNFa, con tan poco como dos residuos G 2'OMe en la cadena pasajera o guía que reducen la estimulación inmunitaria ~15 veces (Tablas 14-18). Tal como con uridina, las modificaciones 2'F no fueron significativamente eficaces para reducir los niveles de TNFa de manera constante (Tabla 14) aunque se observaron niveles modestamente bajos de TNFa para el ARNic testigo de B-gal (Tabla 15). De manera sorprendente, cualquiera de las modificaciones metoxi o fluoro de adenosina redujeron significativamente los niveles de TNFa en PBMC (Tablas 14-17). Tan pocas como tres adenosinas modificadas en la cadena pasajera del ARNic testigo de B-gal podrían reducir los niveles de TNFa 7 veces (2'F) o 47 veces (2'OMe) (Tabla 14). Las purinas modificadas por metoxi también fueron eficaces para reducir la inducción de TNFa para un ARNic de ApoB (Tabla 17). En general, las adenosinas modificadas 2'OMe redujeron los niveles de TNFa ~50 veces, mientras que las modificaciones 2'F redujeron los niveles 4 a 13 veces. Aunque la reducción mediada por 2'F de los niveles de TNFa fue significativamente menos pronunciada que las correspondientes modificaciones 2'OMe, las modificaciones 2'F de adenosina fueron bastante más eficaces que en guanosina, uridina o citidina.

Efecto de modificaciones 2' sobre la inactivación de ARNic: La inactivación de la actividad para ARNic se midió utilizando un ensayo basado en células in vitro que dependía de la cotransfección de un plásmido que contenía un transgén de Beta-galactosidasa junto con ARNic individuales. La actividad enzimática de beta-galactosidasa se midió con un sistema de detección basado en luminiscencia y se normalizó para un ARNic testigo que no era de direccionamiento (véanse los Métodos). El ARNic 728 de B-gal no modificado redujo los niveles de actividad enzimática hasta 18 % con respecto al testigo. La actividad de las versiones modificadas por metoxi y fluoro del ARNic 728 se comparó (Tabla 16). En general, las modificaciones 2'F se toleraron ampliamente y no impactaron de manera negativa el potencial de inactivación para este ARNic. Sin embargo, las modificaciones 2'OMe, en particular en adenosina y guanosina, tuvieron efectos adversos sobre la inactivación.

Discusión

Mediante el uso de dos ARNic con potenciales inmunoestimuladores conocidos (véase Judge et al., 2005, Nat Biotechnol 23, 457-62), el solicitante llevó a cabo una comparación sistemática de las modificaciones 2'OMe y 2'F de las cadenas guía y pasajera sobre la estimulación inmunitaria mediada por ARNic. Según se informó anteriormente, el solicitante halló que las modificaciones de citidina eran ineficaces para anular de manera significativa la inmunoestimulación mediada por ARN según se midió mediante la inducción de TNF-alfa en monocitos de sangre periférica humanos (Tablas 14-17).

Las modificaciones de uridina 2'OMe fueron más eficaces para reducir los niveles de TNFa 33 a 77 veces, sin embargo, la modificación de las cadenas pasajera y guía individuales para ARNic «testigo» todavía contenían una inducción significativa de TNFa, reducida solo 2 a 7 veces con respecto a las no modificadas (Tabla 15). La modificación fluoro de las cadenas individuales fue en gran medida ineficaz, mientras que la modificación 2'F en ambas cadenas redujo los niveles de TNFa, pero no los anuló completamente. Se ha informado que las modificaciones de uridina 2'F anulan la inducción de citocina, pero esto fue en el contexto de un ARN monocatenario de secuencia diferente, lo cual puede explicar los resultados que difieren (véase Sioud et al., 2007, Biochem Biophys Res Commun, 361, 122-6). La modificación de guanosinas tuvo resultados similares a los observados para uridina con la notable excepción de que las guanosinas 2'F parecían ser incluso menos eficaces para reducir los niveles de TNFa (Tablas 14-17).

En cambio, con los otros nucleótidos, ambas modificaciones de adenosina 2'OMe y 2'F resultaron en una reducción sorprendente de los niveles de TNFa (Tablas 14-16). Este efecto fue pronunciado incluso para modificaciones de cadenas individuales y fue consistente a lo largo de las secuencias de ARNic evaluadas. Las adenosinas 2'OMe redujeron la inducción de TNFa ~50-100 veces, ya sea presentes en ambas cadenas o limitadas a la cadena pasajera o guía (Tabla 14). Las modificaciones de uridina o guanosina 2'OMe redujeron los niveles de TNFa ~15-70, pero su inmunosupresión fue menos constante a lo largo de las cadenas o secuencias que el efecto observado para adenosina 2'OMe (Tabla 14). La adenosina 2'F fue menos eficaz para reducir los niveles de TNFa que 2'OMe (más evidente para B-gal 728), sin embargo, la supresión de la respuesta inmunitaria mediada por ARN fue todavía altamente significativa. Además, incluso la modificación 2'F o 2'OMe limitada a solo tres adenosinas redujo de manera eficaz la estimulación inmunitaria, en marcado contraste con la carencia de ocultamiento inmunitario observada con una cantidad equivalente de modificaciones de uridina (Tabla 15).

Las modificaciones 2'F se toleran más ampliamente en la cadena guía del ARNic y tienen un efecto menos nocivos sobre la actividad de inactivación de ARNic en comparación con las modificaciones 2'OMe (Tabla 16). Esto sugiere

que las modificaciones 2'F, y especialmente las adenosinas modificadas 2'F, son aptas de manera ideal para la anulación de la estimulación inmunitaria, mientras conservan la actividad de inactivación del ARN^{ic}. Por lo tanto, el ocultamiento inmunitario conferido por las adenosinas 2'F unido a su amplia tolerancia para mantener la actividad de inactivación de iARN destaca el valor de incorporar modificaciones de adenosina 2'F en los diseños de ARN^{ic}.

5 I. Tablas

Tabla 1

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-007887972-001B	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	B cuuuAAcAAuuccuGAA <u>uTT</u> B	3
R-007887972-001B	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	AUUucAGGAA <u>uuGuuAAAGUU</u>	4
R-008039792-004D	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	AUUucAGGAA <u>uuGuuAAAGUU</u>	4
R-008039792-004D	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	LB cuuuAAcAAuuccuGAA <u>uTTB</u>	5
R-008245590-000A	291	2	ACAACAGACUUJAAUGUAA	LB AcAAcAGAcuuuAA <u>uGuAATsTB</u>	6
R-008245590-000A	291	2	ACAACAGACUUJAAUGUAA	UUAc <u>AuuAAAGu</u> cu <u>GuuGuUsU</u>	7
R-008245595-000U	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	LB cuuuAAcAAuuccuGAA <u>uTsTB</u>	8
R-008245595-000U	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	AUUucAGGAA <u>uuGuuAAAGUsU</u>	9
R-008276371-000S	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	LB cuuuAAcAAuuccuGAA <u>uTsTB</u>	8
R-008276371-000S	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	AsUsUsucAGGAA <u>uuGuuAAAGUsU</u>	10
R-008277560-000E	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	B <u>CUUU</u> aa <u>CaaU</u> UCCUgaaa <u>UTsTB</u>	11
R-008277560-	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAU	AsUsUs <u>UCag</u> gaa <u>UUguU</u> aaag <u>UsU</u>	12

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000E					
R-008277564-000P	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	AsUsUs <u>UC</u> aggaaUUguJaaagUsU	12
R-008277564-000P	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	LB <u>CUUU</u> JaaCaa <u>UUCCU</u> gaaaUTsT B	13
R-008298973-000K	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB aCaaCaga <u>CUUU</u> JaaUgUaaTsT B	14
R-008298973-000K	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	UsUsAsCa <u>UU</u> aaaUCugUUgUUUsU	15
R-008308489-000G	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB aCaaCaga <u>CUUU</u> JaaUgUaaTsT B	14
R-008308489-000G	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	uuuCa <u>UU</u> JaaagUCugUUgUUUsU	16
R-008308490-000W	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB aCaaCaga <u>CUUU</u> JaaUgUaaTsT B	14
R-008308490-000W	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	uuA <u>Ca</u> UUJaaagUCugUUgUUUsU	17
R-008313344-000A	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	LB <u>CUUU</u> JaaCaa <u>UUCCU</u> gaaaUTsT B	13
R-008313344-000A	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	Au <u>UUC</u> aggaaUUguJaaagUsU	18
R-008313345-000J	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	LB <u>CUUU</u> JaaCaa <u>UUCCU</u> gaaaUTsT B	13
R-008313345-000J	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	auu <u>UC</u> aggaaUUguJaaagUsU	19
R-008313350-000H	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAU	LB <u>CUUU</u> JaaCaa <u>UUCCU</u> gaaaUTsT B	13

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008313350-000H	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	Au <u>TUC</u> aggaa <u>UUgu</u> Uaaag <u>UsU</u>	20
R-008313356-000K	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	LB <u>CUUU</u> aa <u>CaaUUCCU</u> gaaa <u>UTsT</u> B	13
R-008313356-000K	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	au <u>TUC</u> aggaa <u>UUgu</u> Uaaag <u>UsU</u>	21
R-008313359-000L	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB a <u>CaaC</u> aga <u>CUUU</u> aa <u>UgU</u> aa <u>TsT</u> B	14
R-008313359-000L	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	Tu <u>ACaUU</u> aaag <u>UCugUUgUU</u> sU	22
R-008313361-000J	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB a <u>CaaC</u> aga <u>CUUU</u> aa <u>UgU</u> aa <u>TsT</u> B	14
R-008313361-000J	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	Tu <u>ACaUU</u> aaag <u>UCugUUgUU</u> sU	23
R-008277562-000X	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	AsUsUs <u>UC</u> aggaa <u>UUgu</u> Uaaag <u>UsU</u>	12
R-008277562-000X	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	LB <u>CUUU</u> AA <u>CAAUCCUG</u> AAA <u>UTsT</u> B	24
R-008290704-000W	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	LB <u>CUUU</u> AA <u>CAAUCCUG</u> AAA <u>UTsT</u> B	24
R-008290704-000W	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	AsUsUs <u>UC</u> AGGAA <u>UUGu</u> UAAAG <u>TsT</u>	25
R-008347773-000D	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB <u>ACAAC</u> AGAC <u>UUU</u> AA <u>UGUA</u> ATsT B	26
R-008347773-000D	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	Tu <u>ACA</u> UUAAAG <u>UCuGUUGU</u> TsT	27
R-008347763-	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	LB <u>ACAAC</u> AGAC <u>UUU</u> AA <u>UGUA</u> ATsT B	26

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000L					
R-008347763-000L	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	uu <u>ACA</u> UUAAAGUCu <u>GUUGU</u> TsT	28
R-008357258-000C	19	31	CUCUCACAUACAAUUGAAA	B CUCUCACAUACAAUUGAAA <u>UsU</u> B	111
R-008357258-000C	19	31	CUCUCACAUACAAUUGAAA	UUUCAAUUGUAUGUGAGAG <u>UsU</u>	112
R-008357080-000R	248	32	CAGUCCUGAAGGAAUCCA	B CAGUCCUGAAGGAAUCCA <u>UsU</u> B	113
R-008357080-000R	248	32	CAGUCCUGAAGGAAUCCA	AUGGAU <u>UCCUUCAGGACUG</u> <u>UsU</u>	114
R-008355914-000C	397	33	GGUAUGACUGUCAAAAGUAA	B GGUAUGACUGUCAAAAGUAA <u>UsU</u> B	115
R-008355914-000C	397	33	GGUAUGACUGUCAAAAGUAA	UUACUUUGACAGUCAUAC <u>CU</u> <u>UsU</u>	116
R-008356933-000Y	485	34	CCAGUAAGGCUUCUCUUA	B CCAGUAAGGCUUCUCUUA <u>UsU</u> B	117
R-008356933-000Y	485	34	CCAGUAAGGCUUCUCUUA	UUAAGAGAAGCCU <u>UACUGG</u> <u>UsU</u>	118
R-008356751-000W	601	35	GGCAUACAUUCGUCCCAA	B GGCAUACAUUCGUCCCAA <u>UsU</u> B	119
R-008356751-000W	601	35	GGCAUACAUUCGUCCCAA	UUUGGGACGAAUGUAUGCC <u>UsU</u>	120
R-008355911-000B	719	36	GCUUCCUCAACUAUUCUAA	B GCUUCCUCAACUAUUCUAA <u>UsU</u> B	121
R-008355911-000B	719	36	GCUUCCUCAACUAUUCUAA	UUAGAAUAGUUGAGGAAGC <u>UsU</u>	122

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008356343-000G	780	37	CAGCAUUCU AACAGCCAAU	B CAGCAUUCU AACAGCCAAU <u>UsU</u> B	123
R-008356343-000G	780	37	CAGCAUUCU AACAGCCAAU	AUUGGCUGUUAGAAUGCUG <u>UsU</u>	124
R-008357252-000A	1124	38	GUAUAGGAAUGAAUGGAGA	B GUAUAGGAAUGAAUGGAGA <u>UsU</u> B	125
R-008357252-000A	1124	38	GUAUAGGAAUGAAUGGAGA	UCUCCAUCU AUUCCU AUAC <u>UsU</u>	126
R-008356340-000F	1445	39	CCUCCU AUAAUGAAGCAAA	B CCUCCU AUAAUGAAGCAAA <u>UsU</u> B	127
R-008356340-000F	1445	39	CCUCCU AUAAUGAAGCAAA	UUUGCUUCAUU AUAGGAG <u>UsU</u>	128
R-008357255-000B	1446	40	CUCCU AUAAUGAAGCAAAA	B CUCCU AUAAUGAAGCAAAA <u>UsU</u> B	129
R-008357255-000B	1446	40	CUCCU AUAAUGAAGCAAAA	UUUUGCUUCAUU AUAGGAG <u>UsU</u>	130
R-008356337-000Z	1983	41	CUCUCU AACUAACAAAUUU	B CUCUCU AACUAACAAAUUU <u>UsU</u> B	131
R-008356337-000Z	1983	41	CUCUCU AACUAACAAAUUU	AAAUUUGUUAGUUAGAGAG <u>UsU</u>	132
R-008355917-000D	3214	42	CAAGCAGAAGGAGUGCAGC	B CAAGCAGAAGGAGUGCAGC <u>UsU</u> B	133
R-008355917-000D	3214	42	CAAGCAGAAGGAGUGCAGC	GCUGCACUCCUUCUGCUUG <u>UsU</u>	134
R-008357077-000J	3614	43	AUGAGAUAAUAGAAUUUGA	B AUGAGAUAAUAGAAUUUGA <u>UsU</u> B	135
R-008357077-	3614	43	AUGAGAUAAUAGAAUUUGA	UCAAAUUCU AUUAUCUCAU <u>UsU</u>	136

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000J					
R-008356128-000W	4542	44	CGUCAAGAUUCAAGGUU	B CGUCAAGAUUCAAGGUUsU B	137
R-008356128-000W	4542	44	CGUCAAGAUUCAAGGUU	AACCUUGAUUUCUUGACGUsU	138
R-008356561-000U	6548	45	GAAUUACAGAUAAUGAUGU	B GAAUUACAGAUAAUGAUGUsU B	139
R-008356561-000U	6548	45	GAAUUACAGAUAAUGAUGU	ACAUCAUUAUCUGUAAUUCUsU	140
R-008355905-000U	6930	46	CAUUCAGCAGCUUGCUGCA	B CAUUCAGCAGCUUGCUGCAUsU B	141
R-008355905-000U	6930	46	CAUUCAGCAGCUUGCUGCA	UGCAGCAAGCUGCUGAAUGUsU	142
R-008356558-000M	6981	47	CACAAUGCAUUUAGAUCAA	B CACAAUGCAUUUAGAUCAAUsU B	143
R-008356558-000M	6981	47	CACAAUGCAUUUAGAUCAA	UUGAUCUAAAUGCAUUGUGUsU	144
R-008357083-000S	7044	48	CCGUGUCAAAUACUUUGUU	B CCGUGUCAAAUACUUUGUUsU B	145
R-008357083-000S	7044	48	CCGUGUCAAAUACUUUGUU	AACAAAGUAUUUGACACGGUsU	146
R-008356334-000Y	9414	49	CAUAGAAGCCAGUAUAGGA	B CAUAGAAGCCAGUAUAGGAUsU B	147
R-008356334-000Y	9414	49	CAUAGAAGCCAGUAUAGGA	UCCUAUACUGGCUUCUAUGUsU	148
R-008357249-000U	9514	1	CUUUAACAAUCCUGAAAU	B CUUUAACAAUCCUGAAAUUsU B	149

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008357249-000U	9514	1	CUUUAAACAAUCCUGAAAU	AUUUCAGGAAUUGUUAAAG <u>UsU</u>	150
R-008356555-000L	9621	50	ACAAAGCAAUCAUUUGAAU	B ACAAAGCAAUCAUUUGAAU <u>UsU</u> B	151
R-008356555-000L	9621	50	ACAAAGCAAUCAUUUGAAU	AAUCAAAUGAUUGCUUUGU <u>UsU</u>	152
R-008356930-000X	10162	51	CAAGUGUCAUCACACUGAA	B CAAGUGUCAUCACACUGAA <u>UsU</u> B	153
R-008356930-000X	10162	51	CAAGUGUCAUCACACUGAA	UUCAGUGUGAUGACACUUG <u>UsU</u>	154
R-008356552-000K	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	B GUCAUCACACUGAAUACCA <u>UsU</u> B	155
R-008356552-000K	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	UGGUAAUUCAGUGUGAUGACU <u>UsU</u>	156
R-008356331-000X	10168	53	UCAUCACACUGAAUACCAA	B UCAUCACACUGAAUACCAA <u>UsU</u> B	157
R-008356331-000X	10168	53	UCAUCACACUGAAUACCAA	UUGGUAAUUCAGUGUGAUGA <u>UsU</u>	158
R-008356125-000V	10219	54	CAGUACAAAUUGAGGGAA	B CAGUACAAAUUGAGGGAA <u>UsU</u> B	159
R-008356125-000V	10219	54	CAGUACAAAUUGAGGGAA	UUCCCUCUAAUUGUACUG <u>UsU</u>	160
R-008356549-000D	10455	55	GAACUAAUUGGAAAUACCA	B GAACUAAUUGGAAAUACCA <u>UsU</u> B	161
R-008356549-000D	10455	55	GAACUAAUUGGAAAUACCA	UGGUAAUUCCAUUAAGUUC <u>UsU</u>	162
R-008356329-	10517	56	UUGAUCACAAGUUCAGCUU	B UUGAUCACAAGUUCAGCUU <u>UsU</u> B	163

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000Z					
R-008356329-000Z	10517	56	UUGAUCACAAGUUCAGCUU	AAGCUGAACUUGUGAUCAA <u>UsU</u>	164
R-008356326-000Y	12673	57	GAGAAAUCAAGAUUAAUCA	B GAGAAAUCAAGAUUAAUCA <u>UsU</u> B	165
R-008356326-000Y	12673	57	GAGAAAUCAAGAUUAAUCA	UGAUUAAUCUUGAUUUCUC <u>UsU</u>	166
R-008356748-000P	13666	58	CUUUGUAGACUACUAUAAA	B CUUUGUAGACUACUAUAAA <u>UsU</u> B	167
R-008356748-000P	13666	58	CUUUGUAGACUACUAUAAA	UUUAUAGUAGUCUACAAAG <u>UsU</u>	168
R-008355979-000A	19	31	CUCUCACAUACAAUUGAAA	B <u>CUCUCaCaUaCaaUUgaaaTsT</u> B	169
R-008355979-000A	19	31	CUCUCACAUACAAUUGAAA	UsUsUs <u>CaaUUgUaUgugagagUsU</u>	170
R-008356396-000V	248	32	CAGUCCUGAAGGAAUCCA	B <u>CagUCCUgaaggaaUCCaUTsT</u> B	171
R-008356396-000V	248	32	CAGUCCUGAAGGAAUCCA	AsUsGsga <u>UUCCUUCaggaCUgUsU</u>	172
R-008357291-000L	397	33	GGUAUGACUGUCAAAAGUAA	B <u>ggUaUgaCUgUCaaagUaaTsT</u> B	173
R-008357291-000L	397	33	GGUAUGACUGUCAAAAGUAA	UsUsAs <u>CUUUgaCagUcaUaCCUsU</u>	174
R-008357122-000N	485	34	CCAGUAAGGCUUCUCUUA	B <u>CCagUaaggCUUCUCUUaaTsT</u> B	175
R-008357122-000N	485	34	CCAGUAAGGCUUCUCUUA	UsUsAsagagaag <u>CCUuaCUggUsU</u>	176

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008355976-000Z	601	35	GGCAUACAUUCGUCCAAA	B <u>ggCaUaCaUUCgUCC</u> CaaaTsT B	177
R-008355976-000Z	601	35	GGCAUACAUUCGUCCAAA	UsUsUsggga <u>CgaaUguaUgCCUsU</u>	178
R-008357288-000E	719	36	GCUUCCUCAACUAUUCUAA	B <u>gCUUCCUCaaCUaUUCU</u> aaTsT B	179
R-008357288-000E	719	36	GCUUCCUCAACUAUUCUAA	UsUsAsgaa <u>UagUUgaggaagCUsU</u>	180
R-008356569-000N	780	37	CAGCAUUCUAACAGCCAAU	B <u>CagCaUUCUaaCagCCaaU</u> TsT B	181
R-008356569-000N	780	37	CAGCAUUCUAACAGCCAAU	AsUsUsgg <u>CUgUUagaaUgCUgUsU</u>	182
R-008356393-000U	1124	38	GUAUAGGAAUGAAUGGAGA	B <u>gUaUaggaUgaaUggaga</u> TsT B	183
R-008356393-000U	1124	38	GUAUAGGAAUGAAUGGAGA	UsCsUs <u>CCaUUCaUUCcUaUaCUsU</u>	184
R-008355973-000Y	1445	39	CCUCCUAUAAUGAAGCAAA	B <u>CCUCCUaUaaUgaagCaaa</u> TsT B	185
R-008355973-000Y	1445	39	CCUCCUAUAAUGAAGCAAA	UsUsUsg <u>CUUCaUUaUagga</u> gUsU	186
R-008356941-000Y	1446	40	CUCCUAUAAUGAAGCAAAA	B <u>CUCCUaUaaUgaagCaaaa</u> TsT B	187
R-008356941-000Y	1446	40	CUCCUAUAAUGAAGCAAAA	UsUsUsUg <u>CUUCaUUauagga</u> gUsU	188
R-008356184-000R	1983	41	CUCUCUAACUAACAAUUU	B <u>CUCUCUaaCUaaCaaaUUU</u> TsT B	189
R-008356184-	1983	41	CUCUCUAACUAACAAUUU	AsAsAs <u>UUUgUUagUUagaga</u> gUsU	190

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000R					
R-008356351-000G	3214	42	CAAGCAGAAGGAGUGCAGC	B <u>CaagCagaaggagUgCagCTs</u> T B	191
R-008356351-000G	3214	42	CAAGCAGAAGGAGUGCAGC	GsCsUsgCa <u>CUCCUUCugCUUgUsU</u>	192
R-008356795-000A	3614	43	AUGAGAUAAUAGAAUUUGA	B <u>aUgagaUaaUagaaUUUgaTs</u> T B	193
R-008356795-000A	3614	43	AUGAGAUAAUAGAAUUUGA	<u>UsCsAsaaUUCUaUUauCUCaUUuS</u>	194
R-008356604-000A	4542	44	CGUCAAAAGAUUCAAGGUU	B <u>CgUCaaagaUaUCaaggUU</u> Ts T B	195
R-008356604-000A	4542	44	CGUCAAAAGAUUCAAGGUU	AsAsCs <u>CUUgaUaUCUuUgaCgUsU</u>	196
R-008356134-000D	6548	45	GAAUUACAGAUAAUGAUGU	B <u>gaaUUaCagaUaaUgaUgUTs</u> T B	197
R-008356134-000D	6548	45	GAAUUACAGAUAAUGAUGU	AsCsAs <u>UCaUUaUCUguaaUUCUsU</u>	198
R-008357119-000G	6930	46	CAUUCAGCAGCUUGCUGCA	B <u>CaUUCagCagCUUgCUgCaTs</u> TB	199
R-008357119-000G	6930	46	CAUUCAGCAGCUUGCUGCA	UsGsCsag <u>CaagCUgCugaaUgUsU</u>	200
R-008356181-000P	6981	47	CACAAUGCAUUUAGAUCAA	B <u>CaCaaUgCaUUUagaUCaaTs</u> TB	201
R-008356181-000P	6981	47	CACAAUGCAUUUAGAUCAA	UsUsGsa <u>UCUaaaUgCaUUgUgUsU</u>	202
R-008355923-000L	7044	48	CCGUGUCAAAUACUUUGUU	B <u>CCgUgUCaaaUaCUUUaUU</u> Ts TB	203

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008355923-000L	7044	48	CCGUGUCAAAUACUUUGUU	AsAsCsaaag <u>UaUUUg</u> aCaC <u>ggUsU</u>	204
R-008356969-000C	9414	49	CAUAGAAGCCAGU <u>AUAGGA</u>	B <u>CaU</u> agaagCCag <u>UaU</u> agga Ts TB	205
R-008356969-000C	9414	49	CAUAGAAGCCAGU <u>AUAGGA</u>	UsCsCs <u>UaUaCU</u> ggCUuCU <u>aUgUsU</u>	206
R-008356767-000R	9621	50	ACAAAGCAAUCAUUUGAUU	B aCaaagCaa <u>UCaUUUg</u> aUU Ts TB	207
R-008356767-000R	9621	50	ACAAAGCAAUCAUUUGAUU	AsAsUsCaaa <u>UgaUUgcUUUgUU</u> sU	208
R-008356601-000Z	10162	51	CAAGUGUCAUCACACUGAA	B <u>CaagUgUCaUCaCaCU</u> gaa Ts TB	209
R-008356601-000Z	10162	51	CAAGUGUCAUCACACUGAA	UsUsCsag <u>UgUgaUgacaCUUgUsU</u>	210
R-008356598-000G	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	B <u>gUCaUCaCaCU</u> gaaUaCCa Ts TB	211
R-008356598-000G	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	UsGsGs <u>UaUU</u> CagUgUgaUgaCU <u>sU</u>	212
R-008279809-000X	10168	53	UCAUCACACUGAAUACCAA	B <u>UCaUCaCaCU</u> gaaUaCCaa Ts TB	213
R-008279809-000X	10168	53	UCAUCACACUGAAUACCAA	UsUsGsg <u>UaUU</u> CagUgugaUgaUsU	214
R-008355970-000X	10219	54	CAGUACAAA <u>UAGAGGGAA</u>	B <u>CagUaCaaaUU</u> agagggaa Ts T B	215
R-008355970-000X	10219	54	CAGUACAAA <u>UAGAGGGAA</u>	UsUsCs <u>CCUCU</u> aaUUUgUaCU <u>gUsU</u>	216
R-008355967-	10455	55	GAACUAA <u>UGGAAUACCA</u>	B gaaCUU <u>aaUgg</u> aaaUaCCa Ts T B	217

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000R					
R-008355967-000R	10455	55	GAACUUA AUGGAAUACCA	UsGsGs <u>UaUUUCCaUUaagUUCUsU</u>	218
R-008356178-000H	10517	56	UUGAUCACAAGUUCAGCUU	B <u>UUgaUCaCaagUUCagCUU</u> TsTB	219
R-008356178-000H	10517	56	UUGAUCACAAGUUCAGCUU	AsAsGs <u>CUgaaCUUgUgaUCaaUsU</u>	220
R-008356792-000Z	12673	57	GAGAAAUCAAGAUUAAUCA	B gagaaa <u>UCaagaUUaaUCa</u> TsTB	221
R-008356792-000Z	12673	57	GAGAAAUCAAGAUUAAUCA	UsGsAs <u>UUaaUCUUGauUUCUCUsU</u>	222
R-008356387-000L	13666	58	CUUUGUAGACUACUAUAAA	B <u>CUUUgUagaCUaCUaUaaa</u> TsTB	223
R-008356387-000L	13666	58	CUUUGUAGACUACUAUAAA	UsUsUsa <u>UagUagUCUaCaaagUsU</u>	224
R-008391240-000E	70	59	CGUUGAU AACCCAA AUGGA	B CGUUGAU AACCCAA AUGGA <u>UsU</u> B	225
R-008391240-000E	70	59	CGUUGAU AACCCAA AUGGA	UCCA <u>UUUGGGUUAUCAACGUsU</u>	226
R-008391213-000D	93	60	GAAGAUGCGUGACAUGUAU	B GAAGAUGCGUGACAUGUAU <u>UsU</u> B	227
R-008391213-000D	93	60	GAAGAUGCGUGACAUGUAU	AUACAUGUCACGCAUCUUC <u>UsU</u>	228
R-008313809-000Y	146	61	AGUGGAGGU AUUCUUCGAA	B AGUGGAGGU AUUCUUCGAA <u>UsU</u> B	229
R-008313809-000Y	146	61	AGUGGAGGU AUUCUUCGAA	UUCGAAGAAUACCUCCACU <u>UsU</u>	230

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008313864-000J	196	62	CAUUGAACCCAAAUUUGAU	B CAUUGAACCCAAAUUUGAU <u>UsU</u> B	231
R-008313864-000J	196	62	CAUUGAACCCAAAUUUGAU	AUCAAAUUUGGGUUCA <u>UGUsU</u>	232
R-008391328-000Z	284	63	GCAAUAACUGUUUGGUAUU	B GCAAUAACUGUUUGGUAUU <u>UsU</u> B	233
R-008391328-000Z	284	63	GCAAUAACUGUUUGGUAUU	AAUACCAAACAGUUAU <u>UGCUsU</u>	234
R-008391263-000R	384	64	CAGUCAGCAAAGACGUCUA	B CAGUCAGCAAAGACGUCUA <u>UsU</u> B	235
R-008391263-000R	384	64	CAGUCAGCAAAGACGUCUA	UAGACGUCUUUGCUGAC <u>UGUsU</u>	236
R-008391207-000W	420	65	GCAGUACCCACGUCACCUA	B GCAGUACCCACGUCACCUA <u>UsU</u> B	237
R-008391207-000W	420	65	GCAGUACCCACGUCACCUA	UAGGUGACGUGGGUAC <u>UGCUsU</u>	238
R-008391296-000U	485	66	GAGACACCCUGCCUGGUAUU	B GAGACACCCUGCCUGGUAUU <u>UsU</u> B	239
R-008391296-000U	485	66	GAGACACCCUGCCUGGUAUU	AAUACCAGGCAGGUGUC <u>UCUsU</u>	240
R-008391228-000P	661	67	GAAACAAGGGCCCUUUGUA	B GAAACAAGGGCCCUUUGUA <u>UsU</u> B	241
R-008391228-000P	661	67	GAAACAAGGGCCCUUUGUA	UACAAAGGGCCCUUGU <u>UUCUsU</u>	242
R-008391414-000G	780	68	CAAGGAGCCCGGCUGCGAA	B CAAGGAGCCCGGCUGCGAA <u>UsU</u> B	243
R-008391414-	780	68	CAAGGAGCCCGGCUGCGAA	UUCGCAGCCGGGCUGCU <u>UGUsU</u>	244

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000G					
R-008391411-000F	849	69	CGGGAAGCUGGGCAGCUAC	B CGGGAAGCUGGGCAGCUAC <u>UsU</u> B	245
R-008391411-000F	849	69	CGGGAAGCUGGGCAGCUAC	G UAGCUGCCCAGCUUCCCG <u>UsU</u>	246
R-008391314-000X	881	70	GGACGAAAGCCAUGGUUGC	B GGACGAAAGCCAUGGUUGC <u>UsU</u> B	247
R-008391314-000X	881	70	GGACGAAAGCCAUGGUUGC	GCAACCAUGGCUUUCGUCC <u>UsU</u>	248
R-008391325-000Y	887	71	AAGCCAUGGUUGCUUGUUA	B AAGCCAUGGUUGCUUGUUA <u>UsU</u> B	249
R-008391325-000Y	887	71	AAGCCAUGGUUGCUUGUUA	UAACAAGCAACCAUGGCUU <u>UsU</u>	250
R-008350794-000Z	955	72	GAUGGAAGAUGUGUGACAU	B GAUGGAAGAUGUGUGACAU <u>UsU</u> B	251
R-008350794-000Z	955	72	GAUGGAAGAUGUGUGACAU	AUGUCACACAUCUCCAUC <u>UsU</u>	252
R-008350713-000B	962	73	GAUGUGUGACAUGUAUAUA	B GAUGUGUGACAUGUAUAUA <u>UsU</u> B	253
R-008350713-000B	962	73	GAUGUGUGACAUGUAUAUA	UAUAUACAUGUCACACAUC <u>UsU</u>	254
R-008391266-000S	994	74	GACUGGGAUGCCAAGGUAA	B GACUGGGAUGCCAAGGUAA <u>UsU</u> B	255
R-008391266-000S	994	74	GACUGGGAUGCCAAGGUAA	UUACCUUGGCAUCCCAGUC <u>UsU</u>	256
R-008391357-000T	1048	75	GCCCAGUUUGCUGACAUUG	B GCCCAGUUUGCUGACAUUG <u>UsU</u> B	257

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008391357-000T	1048	75	GCCCAGUUUGCUGACAUUG	CAAUGUCAGCAAACUGGGC <u>UsU</u>	258
R-008391234-000X	1055	76	UUGCUGACAUUGAACCCAA	B UUGCUGACAUUGAACCCAA <u>UsU</u> B	259
R-008391234-000X	1055	76	UUGCUGACAUUGAACCCAA	UUGGGUUCAUGUCAGCAA <u>UsU</u>	260
R-008391302-000M	1107	77	UCGCAACCCUCAUGAAGUA	B UCGCAACCCUCAUGAAGUA <u>UsU</u> B	261
R-008391302-000M	1107	77	UCGCAACCCUCAUGAAGUA	UACUUCAUGAGGGUUGCGA <u>UsU</u>	262
R-008391299-000V	1115	78	CUCAUGAAGUACAACCAGC	B CUCAUGAAGUACAACCAGC <u>UsU</u> B	263
R-008391299-000V	1115	78	CUCAUGAAGUACAACCAGC	GCUGGUUGUACUUCAUGAG <u>UsU</u>	264
R-008391354-000S	1223	79	GUGUGAGGGUUGAACUCA	B GUGUGAGGGUUGAACUCA <u>UsU</u> B	265
R-008391354-000S	1223	79	GUGUGAGGGUUGAACUCA	UUGAGUUCAACCCUCACAC <u>UsU</u>	266
R-008313818-000G	4295	80	AUGCUACAAGGUACGCAAU	B AUGCUACAAGGUACGCAA <u>UsU</u> B	267
R-008313818-000G	4295	80	AUGCUACAAGGUACGCAAU	AUUGCGUACCUUGUAGCA <u>UsU</u>	268
R-008313815-000F	4302	81	AAGGUACGCAAUAACUGUU	B AAGGUACGCAAUAACUGUU <u>UsU</u> B	269
R-008313815-000F	4302	81	AAGGUACGCAAUAACUGUU	AACAGUUAUUGCGUACCU <u>UsU</u>	270
R-008391381-	4381	82	GGUGUGAGGGUUGAACUCA	B GGUGUGAGGGUUGAACUCA <u>UsU</u>	271

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000T				B	
R-008391381-000T	4381	82	GGUGUGAGGGUUGAACUCA	UGAGUUCAACCCUCACACCU <u>sU</u>	272
R-008391351-000R	70	59	CGUUGAUAAACCCAAAUGGA	B <u>CgUUgaaUaaCCCaauUggaTsTB</u>	273
R-008391351-000R	70	59	CGUUGAUAAACCCAAAUGGA	UsCsCsa <u>UUUgggUUauCaaCgUsU</u>	274
R-008391293-000T	93	60	GAAGAUGCGUGACAUGUAU	B gaaga <u>UgCgUgaCaUgUaUTsTB</u>	275
R-008391293-000T	93	60	GAAGAUGCGUGACAUGUAU	AsUsAs <u>CaUgUCaCgCaUCUUCUsU</u>	276
R-008391258-000S	146	61	AGUGGAGGUAUUCUUCGAA	B agUggagg <u>UaUUCUUCgaaTsTB</u>	277
R-008391258-000S	146	61	AGUGGAGGUAUUCUUCGAA	UsUsCsgaagaa <u>UaCCuCCaCUUsU</u>	278
R-008391290-000S	196	62	CAUUGAACCCAAAUUUGAU	B <u>CaUUgaaCCCaauUUUgaaUTsTB</u>	279
R-008391290-000S	196	62	CAUUGAACCCAAAUUUGAU	AsUsCsaaa <u>UUUgggUuCaUgUsU</u>	280
R-008391372-000J	284	63	GCAAUAACUGUUUGGUAUU	B g <u>CaaUaaCUgUUUggUaUU</u> TsTB	281
R-008391372-000J	284	63	GCAAUAACUGUUUGGUAUU	AsAsUsa <u>CCaaaCagUuaUUgCUsU</u>	282
R-008391348-000J	384	64	CAGUCAGCAAAGACGUCUA	B <u>CagUCagCaaagaCgUCUa</u> TsTB	283
R-008391348-000J	384	64	CAGUCAGCAAAGACGUCUA	UsAsGsa <u>CgUCUUUgCugaCUgUsU</u>	284

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.::	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008391287-000K	420	65	GCAGUACCCACGUCACCUA	B gCagUaCCCaCgUCaCCUaTsTB	285
R-008391287-000K	420	65	GCAGUACCCACGUCACCUA	UsAsGsgUgaCgUggguaCUgCUsU	286
R-008391345-000H	485	66	GAGACACCCUGCCUGGUAUU	B gagaCaCCUgCCUggUaUU ^T sTB	287
R-008391345-000H	485	66	GAGACACCCUGCCUGGUAUU	AsAsUsaCCaggCaggugUCUCUsU	288
R-008391311-000W	661	67	GAAACAAGGGCCCUUUGUA	B gaaaCaagggCCC ^U UgUa ^T sTB	289
R-008391311-000W	661	67	GAAACAAGGGCCCUUUGUA	UsAsCsaagggCCC ^U ugUUUCUsU	290
R-008391369-000C	780	68	CAAGGAGCCCGGCUGCGAA	B CaaggagCCCggCUgCgaa ^T sTB	291
R-008391369-000C	780	68	CAAGGAGCCCGGCUGCGAA	UsUsCsgCagCCgggCuCCUUGUsU	292
R-008391342-000G	849	69	CGGGAAGCUGGGCAGCUAC	B CgggaagCUgggCagCUa ^T sTB	293
R-008391342-000G	849	69	CGGGAAGCUGGGCAGCUAC	GsUsAsgCUgCCCagCuUCCCgUsU	294
R-008391366-000B	881	70	GGACGAAAGCCAUGGUUGC	B ggaCgaaagCCaUggUUgC ^T sTB	295
R-008391366-000B	881	70	GGACGAAAGCCAUGGUUGC	GsCsAsaCCaUggCUUuCgUCCUsU	296
R-008391405-000Y	887	71	AAGCCAUGGUUGCUUGUUA	B aagCCaUggUUgCUUgUUa ^T sTB	297
R-008391405-	887	71	AAGCCAUGGUUGCUUGUUA	UsAsAsCaagCaaCCauggCUUUsU	298

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.::	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000Y					
R-008391255-000R	955	72	GAUGGAAGAUGUGUGACAU	B gaUggaagaUgUgUgaCaUTsTB	299
R-008391255-000R	955	72	GAUGGAAGAUGUGUGACAU	<u>AsUsGsUCaCaCaUCUuCCaUCUsU</u>	300
R-008391402-000X	962	73	GAUGUGUGACAUGUAUAUA	B gaUgUgUgaCaUgUaUaUaTsTB	301
R-008391402-000X	962	73	GAUGUGUGACAUGUAUAUA	UsAsUsaUaCaUgUCacaCaUCUsU	302
R-008391192-000Z	994	74	GACUGGGAUGCCAAGGUAA	B gaCUgggaUgCCaaggUaaTsTB	303
R-008391192-000Z	994	74	GACUGGGAUGCCAAGGUAA	UsUsAsCCUuUggCaUCcCagUCUsU	304
R-008391284-000J	1048	75	GCCCAGUUUGCUGACAUUG	B gCCcAaUUUuCUgaCaUUgTsTB	305
R-008391284-000J	1048	75	GCCCAGUUUGCUGACAUUG	CsAsAsUgUCagCaaacUgggCUsU	306
R-008391281-000H	1055	76	UUGCUGACAUUGAACCCAA	B UUgCUgaCaUUgaaCCcAaTsTB	307
R-008391281-000H	1055	76	UUGCUGACAUUGAACCCAA	<u>UsUsGsggUUCaaUgUcagCaaUsU</u>	308
R-008391201-000U	1107	77	UCGCAACCCUCAUGAAGUA	B UCgCaaCCCUCaUgaagUaTsTB	309
R-008391201-000U	1107	77	UCGCAACCCUCAUGAAGUA	UsAsCsUUCaUgagggUgCgaUsU	310
R-008391252-000P	1115	78	CUCAUGAAGUACAACCAGC	B CUCaUgaagUaCaaCCagCTsTB	311

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008391252-000P	1115	78	CUCAUGAAGUACAACCAGC	GsCsUsggUUgUaCUUcaUgagUsU	312
R-008391198-000B	1223	79	GUGUGAGGGUUGAACUCAA	B gUgUgagggUUgaaCUCaaTsTB	313
R-008391198-000B	1223	79	GUGUGAGGGUUGAACUCAA	UsUsGsagUUCaaCCCuCaCaCUsU	314
R-008391249-000H	4295	80	AUGCUACAAGGUACGCAAU	B aUgCUaCaaggUaCgCaaUTsTB	315
R-008391249-000H	4295	80	AUGCUACAAGGUACGCAAU	AsUsUsgCgUaCCUuGuagCaUUsU	316
R-008391246-000G	4302	81	AAGGUACGCAAUAACUGUU	B aaggUaCgCaaUaaCUgUUUsTB	317
R-008391246-000G	4302	81	AAGGUACGCAAUAACUGUU	AsAsCsagUUaUUgCguaCCUUUsU	318
R-008391222-000M	4381	82	GGUGUGAGGGUUGAACUCA	B ggUgUgagggUUgaaCUCaTsTB	319
R-008391222-000M	4381	82	GGUGUGAGGGUUGAACUCA	UsGsAsgUUCaaCCCUcaCaCCUsU	320
R-008357193-000U	243	83	UGAAGGCUGGGUACCUUUG	B UGAAGGCUGGGUACCUUUGUsU B	321
R-008357193-000U	243	83	UGAAGGCUGGGUACCUUUG	CAAAGGUACCCAGCCUUCaUsU	322
R-008356271-000G	253	84	AUCUGUCAUCAAUUGAGU	B AUCUGUCAUCAAUUGAGUUsU B	323
R-008356271-000G	253	84	AUCUGUCAUCAAUUGAGU	ACUCAUUUGAUGACAGAUUsU	324
R-008356480-	254	85	UCUGUCAUCAAUUGAGUA	B UCUGUCAUCAAUUGAGUAUsU B	325

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000K					
R-008356480-000K	254	85	UCUGUCAUCAAAUUGAGUA	UACUCAAAUUGAUGACAGAU <u>sU</u>	326
R-008356688-000Z	255	86	CUGUCAUCAAAUUGAGUAU	B CUGUCAUCAAAUUGAGUAU <u>sU</u> B	327
R-008356688-000Z	255	86	CUGUCAUCAAAUUGAGUAU	AUACUCAAAUUGAUGACAGU <u>sU</u>	328
R-008357396-000P	257	87	GUCAUCAAAUUGAGUAUUA	B GUCAUCAAAUUGAGUAUUA <u>sU</u> B	329
R-008357396-000P	257	87	GUCAUCAAAUUGAGUAUUA	UAAUACUCAAAUUGAUGACU <u>sU</u>	330
R-008356265-000Z	258	88	UCAUCAAAUUGAGUAUUAU	B UCAUCAAAUUGAGUAUUAU <u>sU</u> B	331
R-008356265-000Z	258	88	UCAUCAAAUUGAGUAUUAU	AUAAUACUCAAAUUGAUGAU <u>sU</u>	332
R-008357199-000W	279	89	UGGAGACUUCAUUUGCCA	B UGGAGACUUCAUUUGCCA <u>sU</u> B	333
R-008357199-000W	279	89	UGGAGACUUCAUUUGCCA	UGGCAAAUUGAAGUCUCCA <u>sU</u>	334
R-008356273-000Z	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	B ACAACAGACUUUAAUGUAA <u>sU</u> B	335
R-008356273-000Z	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	UUACAUUAAAGUCUGUUGU <u>sU</u>	336
R-008356262-000Y	329	90	UGGAUGAAGGCUGGGUACC	B UGGAUGAAGGCUGGGUACC <u>sU</u> B	337
R-008356262-000Y	329	90	UGGAUGAAGGCUGGGUACC	GGUACCCAGCCUUCAUCCA <u>sU</u>	338

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008357393-000N	330	91	GGAUGAAGGCUGGGUACCU	B GGAUGAAGGCUGGGUACCU <u>UsU</u> B	339
R-008357393-000N	330	91	GGAUGAAGGCUGGGUACCU	AGGUACCCAGCCUUCAUCC <u>UsU</u>	340
R-008357040-000W	331	92	GAUGAAGGCUGGGUACCUU	B GAUGAAGGCUGGGUACCUU <u>UsU</u> B	341
R-008357040-000W	331	92	GAUGAAGGCUGGGUACCUU	AAGGUACCCAGCCUUCAUC <u>UsU</u>	342
R-008356477-000D	332	93	AUGAAGGCUGGGUACCUUU	B AUGAAGGCUGGGUACCUUU <u>UsU</u> B	343
R-008356477-000D	332	93	AUGAAGGCUGGGUACCUUU	AAAGGUACCCAGCCUUCAU <u>UsU</u>	344
R-008356871-000R	335	94	AAGGCUGGGUACCUUUGGA	B AAGGCUGGGUACCUUUGGA <u>UsU</u> B	345
R-008356871-000R	335	94	AAGGCUGGGUACCUUUGGA	UCCAAAGGUACCCAGCCU <u>UsU</u>	346
R-008357390-000M	337	95	GGCUGGGUACCUUUGGAAA	B GGCUGGGUACCUUUGGAAA <u>UsU</u> B	347
R-008357390-000M	337	95	GGCUGGGUACCUUUGGAAA	UUUCCAAAGGUACCCAGCC <u>UsU</u>	348
R-008356060-000L	339	96	CUGGGUACCUUUGGAAACA	B CUGGGUACCUUUGGAAACA <u>UsU</u> B	349
R-008356060-000L	339	96	CUGGGUACCUUUGGAAACA	UGUUUCCAAAGGUACCCAG <u>UsU</u>	350
R-008357196-000V	485	97	GCAGACCACUCCUGAAGU	B GCAGACCACUCCUGAAGU <u>UsU</u> B	351
R-008357196-	485	97	GCAGACCACUCCUGAAGU	ACUUCAGGGAGUGGUCUGC <u>UsU</u>	352

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000V					
R-008356057-000E	496	98	CCUGAAGUGACGGAUGAGU	B CCUGAAGUGACGGAUGAGU <u>UsU</u> B	353
R-008356057-000E	496	98	CCUGAAGUGACGGAUGAGU	ACUCAUCCGUCACUUCAGG <u>UsU</u>	354
R-008356275-000S	869	99	AAAUCAUGGUGAAAUAAAA	B AAU <u>CAUGGUGAAAUAAAAUsU</u> B	355
R-008356275-000S	869	99	AAAUCAUGGUGAAAUAAAA	UUUUAAUUUCACCAUGAUUU <u>UsU</u>	356
R-008357190-000T	1065	100	UGCAAUAAUGGUAACCUA	B UGCAAUAAUGGUAACCUA <u>UsU</u> B	357
R-008357190-000T	1065	100	UGCAAUAAUGGUAACCUA	UAGGUUACCAUUUUUGCA <u>UsU</u>	358
R-008357037-000P	1066	101	GCAAUAAUGGUAACCUAC	B GCAAUAAUGGUAACCUA <u>UsU</u> B	359
R-008357037-000P	1066	101	GCAAUAAUGGUAACCUAC	GUAGGUUACCAUUUUUGC <u>UsU</u>	360
R-008356483-000L	1070	102	AUAUAGGUAACCUACUGUU	B AUAUAGGUAACCUACUGUU <u>UsU</u> B	361
R-008356483-000L	1070	102	AUAUAGGUAACCUACUGUU	AACAGUAGGUUACCAUUAAU <u>UsU</u>	362
R-008356259-000S	1075	103	GGUAACCUACUGUUAAGGA	B GGUAACCUACUGUUAAGGA <u>UsU</u> B	363
R-008356259-000S	1075	103	GGUAACCUACUGUUAAGGA	UCCUUAACAGUAGGUUACCU <u>UsU</u>	364
R-008356682-000X	1112	104	AAGUACUAGAAGGACAUGC	B AAGUACUAGAAGGACAUGC <u>UsU</u> B	365

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008356682-000X	1112	104	AAGUACUAGAAGGACAUGC	GCAUGUCCUUCUAGUACUU <u>UsU</u>	366
R-008356278-000T	1304	105	AAGGAAGAGGACAGUUUCA	B AAGGAAGAGGACAGUUUCA <u>UsU</u> B	367
R-008356278-000T	1304	105	AAGGAAGAGGACAGUUUCA	UGAAACUGUCCUCU <u>UCCUUUsU</u>	368
R-008356054-000D	1328	106	GGAGGACAAGAUUUGAUGA	B GGAGGACAAGAUUUGAUGA <u>UsU</u> B	369
R-008356054-000D	1328	106	GGAGGACAAGAUUUGAUGA	UCAUCAAAUCUUGUCCUCC <u>UsU</u>	370
R-008356471-000B	1395	107	CAGAGAAGAACCCGCAUCA	B CAGAGAAGAACCCGCAUCA <u>UsU</u> B	371
R-008356471-000B	1395	107	CAGAGAAGAACCCGCAUCA	UGAUGC GGGUUCUUCUCUG <u>UsU</u>	372
R-008357387-000F	1397	108	GAGAAGAACCCGCAUCAAA	B GAGAAGAACCCGCAUCAAA <u>UsU</u> B	373
R-008357387-000F	1397	108	GAGAAGAACCCGCAUCAAA	UUUGAUGC GGGUUCUUCUCU <u>UsU</u>	374
R-008357450-000C	243	83	UGAAGGCUGGGUACCUUUG	B <u>UgaaggCUgggUaCCUUUgTsTB</u>	375
R-008357450-000C	243	83	UGAAGGCUGGGUACCUUUG	CsAsAsagg <u>UaCCCagcCUUCaUsU</u>	376
R-008356542-000T	253	84	AUCUGUCAUCAAAUUGAGU	B a <u>UCUgUCaUCaaaUUgagUTsTB</u>	377
R-008356542-000T	253	84	AUCUGUCAUCAAAUUGAGU	AsCsUs <u>CaaUUUgagUgacagaUUUsU</u>	378
R-008357068-	254	85	UCUGUCAUCAAAUUGAGUA	B <u>UCUgUCaUCaaaUUgagUaTsTB</u>	379

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000A					
R-008357068-000A	254	85	UCUGUCAUCAAAUUGAGUA	UsAsCs <u>UCaaUUUg</u> aUgaCagaUs <u>U</u>	380
R-008356914-000X	255	86	CUGUCAUCAAAUUGAGUAU	B <u>CUgUCaUCaaaUUgagUaU</u> TsTB	381
R-008356914-000X	255	86	CUGUCAUCAAAUUGAGUAU	AsUsAs <u>CUCaaUUUg</u> augaCagUs <u>U</u>	382
R-008356733-000D	257	87	GUCAUCAAAUUGAGUAUUA	B <u>gUCaUCaaaUUgagUaUUa</u> TsTB	383
R-008356733-000D	257	87	GUCAUCAAAUUGAGUAUUA	UsAsAs <u>UaCUCaaUUUg</u> aUgaCU <u>UsU</u>	384
R-008356118-000D	258	88	UCAUCAAAUUGAGUAUUAU	B <u>UCaUCaaaUUgagUaUUa</u> TsTB	385
R-008356118-000D	258	88	UCAUCAAAUUGAGUAUUAU	AsUsAsa <u>UaCUCaaUUu</u> gaUgaUs <u>U</u>	386
R-008356115-000C	279	89	UGGAGACUUCAUUUGCCA	B <u>UggagaCUUCaaUUUg</u> CCTsTB	387
R-008356115-000C	279	89	UGGAGACUUCAUUUGCCA	UsGsGs <u>CaaaUUg</u> aagu <u>CUCCa</u> Us <u>U</u>	388
R-008279398-000W	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	UsUsAs <u>CaUUaaagUCugUUgUU</u> Us <u>U</u>	15
R-008279398-000W	291	2	ACAACAGACUUUAAUGUAA	B <u>aCaaCagaCUUUaaUgUaa</u> TsTB	389
R-008357241-000Z	329	90	UGGAUGAAGGCUGGGUACC	B <u>UggaUgaaggCUgggUaCC</u> TsTB	390
R-008357241-000Z	329	90	UGGAUGAAGGCUGGGUACC	GsGsUsa <u>CCCagCCUUcaUCCa</u> Us <u>U</u>	391

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008357238-000T	330	91	GGAUGAAGGCUGGGUACCU	B ggaUgaaggCUgggUaCCU <u>TsTB</u>	392
R-008357238-000T	330	91	GGAUGAAGGCUGGGUACCU	AsGsGsUaCCCagCCU <u>uCaUCCUsU</u>	393
R-008357235-000S	331	92	GAUGAAGGCUGGGUACCUU	B gaUgaaggCUgggUaCCUU <u>TsTB</u>	394
R-008357235-000S	331	92	GAUGAAGGCUGGGUACCUU	AsAsGsgUaCCCagCCu <u>UCaUCUsU</u>	395
R-008357232-000R	332	93	AUGAAGGCUGGGUACCUUU	B aUgaaggCUgggUaCCUUU <u>TsTB</u>	396
R-008357232-000R	332	93	AUGAAGGCUGGGUACCUUU	AsAsAsggUaCCCagCc <u>UUCaUUsU</u>	397
R-008357062-000Y	335	94	AAGGCUGGGUACCUUUGGA	B aaggCUgggUaCCUUU <u>ggaTsTB</u>	398
R-008357062-000Y	335	94	AAGGCUGGGUACCUUUGGA	UsCsCsaaggUaCCCagCCUU <u>UsU</u>	399
R-008356539-000L	337	95	GGCUGGGUACCUUUGGAAA	B ggCUgggUaCCUUU <u>ggaaaTsTB</u>	400
R-008356539-000L	337	95	GGCUGGGUACCUUUGGAAA	UsUsUsCCaaaggUaCcCagCC <u>UsU</u>	401
R-008357229-000J	339	96	CUGGGUACCUUUGGAAACA	B CUgggUaCCUUU <u>ggaaaCaTsTB</u>	402
R-008357229-000J	339	96	CUGGGUACCUUUGGAAACA	UsGsUsUJCCaaaggUaCCCag <u>UsU</u>	403
R-008356908-000P	485	97	GCAGACCACUCCCUGAAGU	B gCagaCCaCUCCCUgaag <u>UTsTB</u>	404
R-008356908-	485	97	GCAGACCACUCCCUGAAGU	AsCsUsUCagggagUggUCUg <u>CUsU</u>	405

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.::	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000P					
R-008356112-000B	496	98	CCUGAAGUGACGGAUGAGU	B <u>CCU</u> gaagUgaCggaUgagUTsT B	406
R-008356112-000B	496	98	CCUGAAGUGACGGAUGAGU	AsCsUs <u>CaUCCgUCaCuUC</u> aggUsU	407
R-008279474-000L	869	99	AAAUCAUGGUGAAAUAAAA	B aaa <u>UCaUggUgaaaU</u> aaaaTsT B	408
R-008279474-000L	869	99	AAAUCAUGGUGAAAUAAAA	UsUsUs <u>UaUUUCaCC</u> augaUUUUsU	409
R-008357447-000W	1065	100	UGCAAUAUGGUAACCUA	B <u>UgC</u> aaaUaaUggUaa <u>CCU</u> aTsT B	410
R-008357447-000W	1065	100	UGCAAUAUGGUAACCUA	UsAsGsg <u>UUaCCaUU</u> auUUgCaUsU	411
R-008356730-000C	1066	101	GCAAUAUGGUAACCUAC	B <u>gC</u> aaaUaaUggUaa <u>CCU</u> aCTsT B	412
R-008356730-000C	1066	101	GCAAUAUGGUAACCUAC	GsUsAsgg <u>UUaCCaUU</u> auUUgCU <u>U</u>	413
R-008356727-000W	1070	102	AUAUGGUAACCUACUGUU	B a <u>U</u> aaUggUaa <u>CCU</u> aCUgUUU <u>TsT</u> B	414
R-008356727-000W	1070	102	AUAUGGUAACCUACUGUU	AsAsCsagUagg <u>UUaCcaUU</u> auUU <u>U</u>	415
R-008357444-000V	1075	103	GGUAACCUACUGUUAAGGA	B ggUaa <u>CCU</u> aCUgUUaaggaTsT B	416
R-008357444-000V	1075	103	GGUAACCUACUGUUAAGGA	UsCsCs <u>UU</u> aaCagUaggUUa <u>CCU</u> sU	417
R-008357226-000H	1112	104	AAGUACUAGAAGGACAUGC	B aagUa <u>CU</u> agaaggaCa <u>UgC</u> TsT B	418

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008357226-000H	1112	104	AAGUACUAGAAGGACAUGC	GsCsAsUgUCCUUCUagUaCUUU <u>UsU</u>	419
R-008357441-000U	1304	105	AAGGAAGAGGACAGUUUCA	B aaggaagaggaCagUUUCaTsT B	420
R-008357441-000U	1304	105	AAGGAAGAGGACAGUUUCA	UsGsAsaaCUgUCCUCuUCCUU <u>UsU</u>	421
R-008356109-000V	1328	106	GGAGGACAAGAUUUGAUGA	B ggaggaCaagaUUUgaUgaTsT B	422
R-008356109-000V	1328	106	GGAGGACAAGAUUUGAUGA	UsCsAsUCaaaUCU <u>UguCCUCCUsU</u>	423
R-008356724-000V	1395	107	CAGAGAAGAACCCGCAUCA	B CagagaagaaCCCGCaUCaTsT B	424
R-008356724-000V	1395	107	CAGAGAAGAACCCGCAUCA	UsGsAsUgCgggUU <u>CUuCUUgUsU</u>	425
R-008356106-000U	1397	108	GAGAAGAACCCGCAUCAAA	B gagaagaaCCCGCaUCaaaTsT B	426
R-008356106-000U	1397	108	GAGAAGAACCCGCAUCAAA	UsUsUsgaUgCgggUU <u>cUUCUCUsU</u>	427
R-008384283-000V	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGCGACUAAAC <u>ACAUCAAUU</u>	430
R-008384283-000V	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUG <u>AUGUGUUUAGUCGCUAUU</u>	431
R-008384280-000U	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGCGACUAAAC <u>ACAUCAAUU</u>	430
R-008384027-000F	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUG <u>AUGUGUUUAGUCGCUAUU</u>	431
R-008384369-	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGCGACUAAAC <u>ACAUCAAUU</u>	432

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000X					
R-008384369-000X	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUG <u>AUGUG</u> UUUAG <u>UCGC</u> UAUU	433
R-008384368-000N	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAG <u>CGAC</u> UAAACACAUC <u>AAU</u>	432
R-008384150-000G	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUG <u>AUGUG</u> UUUAG <u>UCGC</u> UAUU	433
R-008384463-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAG <u>CGAC</u> UAAACACAUC <u>AAU</u>	434
R-008384463-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGAUGUGUUUAGU <u>CGC</u> UAUU	435
R-008384707-000P	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAG <u>CGAC</u> UAAACACAUC <u>AAU</u>	434
R-008384278-000W	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGAUGUGUUUAGU <u>CGC</u> UAUU	435
R-008384549-000G	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>UUGAUGUG</u> UUUAG <u>UCGC</u> UAUU	436
R-008384549-000G	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGCGACUAAACACAUC <u>AAU</u>	437
R-008384029-000Y	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>UAGCGAC</u> UAAACACAUC <u>AAU</u>	437
R-008384709-000G	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>UUGAUGUG</u> UUUAG <u>UCGC</u> UAUU	436
R-008384116-000P	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UaGCGaCUaaaCaCaUC <u>aaUU</u>	438
R-008384116-000P	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGaUGUGUUUaGUCGC <u>UaUU</u>	439

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008384690-000A	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UaGCGaCUaaaCaCaUCaaUU	438
R-008384694-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGaUGUGUUUaGUCGCUaUU	439
R-008384616-000N	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAgCgACUAAACACAUCAAUU	440
R-008384616-000N	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUgAUgUgUUUAgUCgCUAUU	441
R-008384008-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAgCgACUAAACACAUCAAUU	440
R-008384119-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUgAUgUgUUUAgUCgCUAUU	441
R-008384689-000L	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGcGAcJAAAcAcAUcAAUU	442
R-008384689-000L	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGAUGUGUUUAGUcGcUAUU	443
R-008384686-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UAGcGAcJAAAcAcAUcAAUU	442
R-008384006-000M	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	UUGAUGUGUUUAGUcGcUAUU	443
R-008383974-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	uuGAuGuGuuuAGuCGCuAUU	444
R-008383974-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	uAGCGACuAAACACAUcAAUU	445
R-008384447-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	uAGCGACuAAACACAUcAAUU	445
R-008384345-	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	uuGAuGuGuuuAGuCGCuAUU	444

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000C					
R-008242441-000D	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008242441-000D	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384722-000F	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU</u>	448
R-008384722-000F	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>CUACACAAAUCAGCGAUUUUU</u>	449
R-008384297-000X	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384297-000X	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU</u>	448
R-008384558-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008384558-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>CUACACAAAUCAGCGAUUUUU</u>	449
R-008291632-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	450
R-008291632-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	451
R-008384383-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384383-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	450
R-008384037-000Y	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008384037-000Y	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAG <u>C</u> G <u>A</u> UUUUU	451
R-008384721-000X	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>C</u> UAC <u>A</u> C <u>A</u> AAAUCAG <u>C</u> G <u>A</u> UUUUU	452
R-008384721-000X	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUC <u>G</u> <u>C</u> UGAUUUUGUGUAGUU	453
R-008384293-000M	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384293-000M	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUC <u>G</u> <u>C</u> UGAUUUUGUGUAGUU	453
R-008384556-000Y	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008384556-000Y	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>C</u> UAC <u>A</u> C <u>A</u> AAAUCAG <u>C</u> G <u>A</u> UUUUU	452
R-008291634-000H	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGC <u>C</u> U <u>G</u> AUUUUGUGUAGUU	454
R-008291634-000H	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>C</u> UACACAAA <u>U</u> CAGCGAUUUUU	455
R-008291679-000W	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008291679-000W	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGC <u>C</u> U <u>G</u> AUUUUGUGUAGUU	454
R-008291629-000J	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008291629-000J	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	<u>C</u> UACACAAA <u>U</u> CAGCGAUUUUU	455
R-008384521-	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	aaaUCGCUGaUUUUGUGUaGUU	456

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.::	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000C					
R-008384521-000C	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUaCaCaaaUCaGCGaUUUUU	457
R-008384431-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384431-000K	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	aaaUCGCUGaUUUGUGUaGUU	456
R-008384680-000H	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008384680-000H	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUaCaCaaaUCaGCGaUUUUU	457
R-008357715-000F	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCgCUgAUUUgUgUAgUU	458
R-008357715-000F	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAgCgAUUUUU	459
R-008384681-000S	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384681-000S	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCgCUgAUUUgUgUAgUU	458
R-008384103-000W	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008384103-000W	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAgCgAUUUUU	459
R-008384603-000V	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	cUAcAcAAAUCaGcGAUUUUU	460
R-008384603-000V	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUcGcUGAUUUUGUGUAGUU	461

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.::	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008384602-000L	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008384602-000L	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUcGcUGAUUUUGUGUAGUU	461
R-008384234-000S	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008384234-000S	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	cUAcAcAAAUCAGcGAUUUUU	460
R-008357560-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUcGCcUGAUUUUGUGUAGUU	462
R-008357560-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CuACACAAAUCAGCGAUUUUU	463
R-008357671-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CUACACAAAUCAGCGAUUUUU	447
R-008357671-000R	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUcGCcUGAUUUUGUGUAGUU	462
R-008357712-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	AAAUCGCUGAUUUUGUGUAGUU	446
R-008357712-000E	728	109	CUACACAAAUCAGCGAUUU	CuACACAAAUCAGCGAUUUUU	463
R-008384421-000T	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGU <u>A</u> UUCAGUGUGAUGACAC	464
R-008384421-000T	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUCAUCACACUGAAUACCAU	465
R-008384339-000V	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	<u>A</u> UUGGU <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	466
R-008384339-	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUC <u>A</u> UC <u>A</u> C <u>A</u> CUG <u>A</u> AUACCA <u>A</u>	467

ES 2 663 009 T3

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
000V					
R-008384089-000C	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUCAUCACACUGAAUACCAAU	465
R-008384089-000C	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	<u>A</u> UUGGU <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	466
R-008384419-000V	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGU <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	464
R-008384419-000V	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GU <u>C</u> AUC <u>A</u> C <u>A</u> CUG <u>A</u> U <u>A</u> CC <u>A</u> AU	467
R-008384675-000J	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	<u>G</u> UCAUCACACUG <u>A</u> U <u>A</u> CC <u>A</u> AU	468
R-008384675-000J	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUG <u>G</u> U <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	469
R-008384341-000T	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUCAUCACACUGAAUACCAAU	465
R-008384341-000T	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUG <u>G</u> U <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	469
R-008384091-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGU <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	464
R-008384091-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	<u>G</u> UCAUCACACUG <u>A</u> U <u>A</u> CC <u>A</u> AU	468
R-008384674-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGU <u>A</u> UUC <u>A</u> GUGUG <u>A</u> UG <u>A</u> C <u>A</u> C	470
R-008384674-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GU <u>C</u> AUC <u>A</u> C <u>A</u> C <u>A</u> CUG <u>A</u> U <u>A</u> CC <u>A</u> AU	471
R-008384338-000L	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUCAUCACACUG <u>A</u> U <u>A</u> CC <u>A</u> AU	465

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
R-008384338-000L	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGUAUUCAGUGUGAUGAC <u>AC</u>	470
R-008384090-000S	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGUAUUCAGUGUGAUGACAC	464
R-008384090-000S	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GU <u>CAUCACAC</u> UGAAUACCA <u>AAU</u>	471
R-008383967-000U	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGUAUUCAGUGUGAUGACAC	472
R-008383967-000U	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GU <u>CAUCACAC</u> UGAAUACCA <u>AAU</u>	473
R-008384507-000V	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GUCAUCACACUGAAUACCA <u>AAU</u>	465
R-008384507-000V	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGUAUUCAGUGUGAUGACAC	472
R-008384586-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	AUUGGUAUUCAGUGUGAUGACAC	464
R-008384586-000A	10167	52	GUCAUCACACUGAAUACCA	GU <u>CAUCACAC</u> UGAAUACCA <u>AAU</u>	473
R-008039829-001W	263	110	GGACUUCUCUCAUUUUUCU	ccuGAAGAGAGuuAAAAGAUU	474
R-008039829-001W	263	110	GGACUUCUCUCAUUUUUCU	B ucuuuuAAcucucuucAGGTTB	475

en la que:

A, U, C y G = ribonucleótidos Adenosina, Uridina, Citidina y Guanosina, respectivamente

a, u, c y g = Adenosina, Uridina, Citidina y Guanosina modificados por 2'-desoxi-2'-fluoro (2'-F), respectivamente

A, U, C y G = Adenosina, Uridina, Citidina y Guanosina modificados por 2'-O-metilo (2'-OMe), respectivamente

A, U, C y G = Adenosina, Uridina, Citidina y Guanosina modificados por 2'-desoxi (2'-H), respectivamente

B = invertido abásico

Número R	Sitio diana (humano)	N.º de ident. de sec.:	Secuencia diana	Secuencia modificada	N.º de ident. de sec.:
<p>T = timidina</p> <p>s = enlace de fosforotioato</p> <p>LB = enlazador de animohexil fosfato acoplado a un casquete abásico invertido.</p>					

Tabla 2

ApoB (9514)	Eficacia in vivo de «PC» (Día2)		Eficacia in vivo de «PC» (Día7)		Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		Eficacia in vivo de «PC» (Día21)		Eficacia in vitro (24 hs)				Estabilidad en suero 4hs (% restante)		Número	Estudio
	% KD	log ₂	% KD	log ₂	% KD	log ₂	% KD	log ₂	CI50 (nM)	CI50 (R ²)	% KD (10nM)	log ₂ (10nM)	GS	PS		
07/35	28	0,5	14	0,2					0,510	0,997	96	4,6	0	78	R-008039792-004D	estudio 1
07H/35U 2	52	1,1	56	1,2					0,603	0,986	96	4,6	79	47	R-008276371-000S	estudio 1
Sci10	91	3,5	93	3,8					0,154	0,987	96	4,6	96	98	R-008277564-000P	estudio 1
07H/35N	10	0,2	4	0,1	-13	-0,2	-8	-0,1	0,489	0,998	95	4,4	19	39	R-008245595-000U	estudio 2
Sci10	85	2,8	95	4,3	92	3,6	77	2,1	0,154	0,987	96	4,6	96	98	R-008277564-000P	estudio 2
07H/35N	16	0,3	-2	0,0					0,489	0,998	95	4,4	19	39	R-008245595-000U	estudio 3
Sci10	89	3,2	95	4,4					0,154	0,987	96	4,6	96	98	R-008277564-000P	estudio 3

Tabla 2: Estabilidad y potencia in vitro e inactivación in vivo de ApoB (9514). Recopilación de valores de estabilidad en suero in vitro e inactivación de ARNm hepático in vivo de ARNic suministrados por conjugado con polímero. Estos

datos se representan en las Figuras 11, 13 y 14. La potencia in vitro se midió y se indicó como un valor de CI50 junto con el valor de precisión de ajuste (R^2) de la curva de ajuste de CI50 para los datos de inactivación in vitro.

Tabla 3

ApoB (9514)	Eficacia in vivo de «LNP» (Día2)		Eficacia in vivo de «LNP» (Día7)		Número	Estudio
Mod	% KD	log2	% KD	log2	R	in vivo
07/35*	95	4,4	84	2,7	R-007887972-001B	estudio 4
Sci10*	92	3,6	81	2,4	R-008277560-000E	estudio 4

* = el ARNic no contiene el enlazador C6-amino en 5' de la cadena pasajera

5 Tabla 3: Inactivación in vivo de ApoB (9514). Recopilación de valores de inactivación de ARNm hepático in vivo de ARNic suministrados por nanopartículas lipídicas. Cabe señalar que estos ARNic difieren ligeramente de aquellos utilizados en los experimentos de conjugado con polímero. Los ARNic en la Tabla 3 y la Figura 15B no contienen el enlazador C6-amino en el extremo 5' de la cadena pasajera.

Tabla 4

ApoB	Eficacia in vivo de «PC» (Día2)		Eficacia in vivo de «PC» (Día7)		Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		In vitro (24				Estabilidad en 4hs (%)		Número
	%	log2	%	log2	%	log2	CI50 (nM)	CI50 (R^2)	% KD (10nM(10nM)	log2	GS	PS	
Sci10	87	3,0	95	4,3	91	3,5	0,15	0,98	96	4,6	100	92	R-008277564-000P
Sci10-fff	79	2,2	94	4,1	83	2,5	0,38	0,97	96	4,7	89	99	R-008313345-000J
Sci10-ffd	88	3,1	93	3,9	88	3,0	0,16	0,98	96	4,5	94	100	R-008313356-000K
Sci10-dfd	90	3,3	95	4,3	85	2,8	0,13	0,99	96	4,7	91	100	R-008313350-000H
Sci10-dfm	90	3,4	92	3,6	85	2,8	0,13	0,99	95	4,4	92	100	R-008313344-000A

10 Tabla 4: Estabilidad y potencia in vitro e inactivación in vivo de ApoB (9514). Recopilación de la inactivación de ARNm in vivo y la inactivación y estabilidad en suero in vitro para APOB Sci10 y variantes relacionadas con el motivo de modificación Sci10. Estos datos se representan en las Figuras 16 y 17. La potencia in vitro se midió y se indicó como un valor de CI50 junto con el valor de precisión de ajuste (R^2) de la curva de ajuste de CI50 para los datos de inactivación in vitro.

Tabla 5

SSB (291)	Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		Eficacia in vivo de «PC» (Día21)		Eficacia in vitro (24 hs)				Estabilidad en suero 2hs restante (%)		Número
	% KD	log2	% KD	log2	CI50 (nM)	CI50 (R ²)	% KD (10nM)	log2 (10nM)	GS	PS	
7H/35N	0	0,0	-5	-0,1	0,205	0,955	94	4,2	0	63	R-008245590-000A
Sci10					0,104	0,979	93	3,8	0	100	R-008298973-000K
Sci10-dfd					0,109	0,991	90	3,3	96	88	R-008313359-000L
Sci10-dfm	76	2,1	63	1,5	0,089	0,976	92	3,7	94	99	R-008313361-000J
Sci10-ffd	78	2,2	71	1,8	0,197	0,965	94	4,0	98	99	R-008308490-000W
Sci10-fff					0,185	0,985	92	3,6	96	88	R-008308489-000G

Tabla 5: Estabilidad y potencia in vitro e inactivación in vivo de SSB (291). Recopilación de la inactivación de ARNm in vivo y la inactivación y estabilidad en suero in vitro para ARNic de SSB con 07H/35N y variantes del motivo de modificación Sci10. Estos datos se representan en las Figuras 18 y 19. La potencia in vitro se midió y se indicó como un valor de CI50 junto con el valor de precisión de ajuste (R²) de la curva de ajuste de CI50 para los datos de inactivación in vitro. Sci10, Sci10dfd y Sci10fff no se evaluaron in vivo y, por lo tanto, no hay datos de inactivación de ARNm in vivo para estos ARNic.

5

Tabla 6

ApoB (9514)	Eficacia in vivo de «PC» (Día2)		Eficacia in vivo de «PC» (Día7)		Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		Eficacia in vivo de «PC» (Día21)		Eficacia in vitro (24 hs)				Estabilidad en suero 4hs restante (%)		Número
	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	CI50 (nM)	CI50 (R ²)	% KD (10nM)	log2 (10nM)	GS	PS	
Sci10	85	2,8	95	4,3	92	3,6	77	2,1	0,154	0,987	96	4,6	96	98	R-008277564-000P
Sci11	86	2,8	88	3,1	79	2,2	38	0,7	0,037	0,991	98	5,4	69	76	R-008277562-000X
Sci07f	21	0,3	21	0,3	-32	-0,4	1	0,0	0,293	0,992	96	4,6	100	100	R-008290704-

ApoB (9514)	Eficacia in vivo de «PC» (Día2)		Eficacia in vivo de «PC» (Día7)		Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		Eficacia in vivo de «PC» (Día21)		Eficacia in vitro (24 hs)				Estabilidad en suero 4hs (% restante)		Número	
	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	CI50 (nM)	CI50 (R ²)	% KD (10nM)	log2 (10nM)	GS	PS		R
																000W

Tabla 6: Estabilidad y potencia in vitro e inactivación in vivo de ApoB (9514). Estos datos se representan en las Figuras 20A y 20B. La potencia in vitro se midió y se indicó como un valor de CI50 junto con el valor de precisión de ajuste (R²) de la curva de ajuste de CI50 para los datos de inactivación in vitro.

Tabla 7

SSB (291)	Eficacia in vivo de «PC» (Día2)		Eficacia in vivo de «PC» (Día7)		Eficacia in vivo de «PC» (Día14)		Eficacia in vivo de «PC» (Día21)		Eficacia in vitro (24 hs)				Estabilidad en suero 2hs (% restante)		Número
	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	% KD	log2	CI50 (nM)	CI50 (R ²)	% KD (10nM)	log2 (10nM)	GS	PS	
Sci07-dfm	35	0,6	2	0,0	2	0,0	0	0,0	0,304	0,997	91	3,5	82	100	R-008347773-000D
Sci07-ffd	68	1,6	54	1,1	30	0,5	14	0,2	0,322	0,994	92	3,7	84	100	R-008347763-000L
Sci10-dfm	84	2,6	84	2,6	76	2,1	63	1,5	0,089	0,976	92	3,7	94	99	R-008313361-000J
Sci10-ffd	60	1,3	70	1,7	78	2,2	71	1,8	0,197	0,965	94	4,0	98	99	R-008308490-000W

5 Tabla 7: Estabilidad y potencia in vitro e inactivación in vivo de SSB (291). Estos datos se representan en las Figuras 21A y 21B. La potencia in vitro se midió y se indicó como un valor de CI50 junto con el valor de precisión de ajuste (R²) de la curva de ajuste de CI50 para los datos de inactivación in vitro.

Tabla 8

Ejemplos no limitantes de químicas de estabilización para construcciones de ANic modificadas químicamente					
Química	pirimidina	purina	casquetes	p=S	Cadena
«Estab 00»	Ribo	Ribo	TT en los extremos 3'		S/AS
«Estab 1»	Ribo	Ribo	-	5 en el extremo 5'	S/AS
				1 en el extremo 3'	
«Estab 2»	Ribo	Ribo	-	Todos los enlaces	Normalmente AS
«Estab 3»	2'-fluoro	Ribo	-	4 en el extremo 5'	Normalmente S

Ejemplos no limitantes de químicas de estabilización para construcciones de ANic modificadas químicamente					
Química	pirimidina	purina	casquetes	p=S	Cadena
				4 en el extremo 3'	
«Estab 4»	2' -fluoro	Ribo	extremos 5' y 3'	-	Normalmente S
«Estab 5»	2'-fluoro	Ribo	-	1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab 6»	2'-O-Metilo	Ribo	extremos 5' y 3'	-	Normalmente S
«Estab 7»	2'-fluoro	2'-desoxi	extremos 5' y 3'	-	Normalmente S
«Estab 8»	2'-fluoro	2'-O-Metilo	-	1 en el extremo 3'	S/AS
«Estab 9»	Ribo	Ribo	extremos 5' y 3'	-	Normalmente S
«Estab 10»	Ribo	Ribo	-	1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab 11»	2'-fluoro	2'-desoxi	-	1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab 12»	2'-fluoro	LNA	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 13»	2' - fluoro	LNA		1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab 14»	2'-fluoro	2'-desoxi		2 en el extremo 5'	Normalmente AS
				1 en el extremo 3'	
«Estab 15»	2'-desoxi	2'-desoxi		2 en el extremo 5'	Normalmente AS
				1 en el extremo 3'	
«Estab 16»	Ribo	2'-O-Metilo	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 17»	2'-O-Metilo	2'-O-Metilo	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 18»	2'-fluoro	2'-O-Metilo	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 19»	2'-fluoro	2'-O-Metilo	extremo 3'		S/AS
«Estab 20»	2'-fluoro	2'-desoxi	extremo 3'		Normalmente AS
«Estab 21»	2'-fluoro	Ribo	extremo 3'		Normalmente AS
«Estab 22»	Ribo	Ribo	extremo 3'		Normalmente AS
«Estab 23»	2'-fluoro*	2'-desoxi*	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 24»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	-	1 en el extremo 3'	S/AS
«Estab 25»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	-	1 en el extremo 3'	S/AS

ES 2 663 009 T3

Ejemplos no limitantes de químicas de estabilización para construcciones de ANic modificadas químicamente					
Química	pirimidina	purina	casquetes	p=S	Cadena
«Estab 26»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	-		S/AS
«Estab 27»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	extremo 3'		S/AS
«Estab 28»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	extremo 3'		S/AS
«Estab 29»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*		1 en el extremo 3'	S/AS
«Estab 30»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*			S/AS
«Estab 31»	2'-fluoro*	2'-O-Metilo*	extremo 3'		S/AS
«Estab 32»	2'-fluoro	2'-O-Metilo			S/AS
«Estab 33»	2' -fluoro	2'-desoxi*	extremos 5' y 3'	-	Normalmente S
«Estab 34»	2'-fluoro	2'-O-Metilo*	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab 35»	2'-fluoro*†	2'-O-Metilo*†			Normalmente AS
«Estab 36»	2'-fluoro*†	2'-O-Metilo*†			Normalmente AS
«Estab04H»	2'-fluoro‡	Ribo‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab06C»	2'-O-Metilo‡	Ribo‡	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab07H»	2'-fluoro‡	2'-desoxi‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab07mU»	2'-fluoro‡	2'-desoxi‡	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab09H»	Ribo‡	Ribo‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab16C»	Ribo‡	2'-O-Metilo‡	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab16H»	Ribo‡	2'-O-Metilo‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab18C»	2'-fluoro‡	2'-O-Metilo‡	extremos 5' y 3'		Normalmente S
«Estab18H»	2'-fluoro‡	2'-O-Metilo‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab52H»	2'-O-Metilo‡	Ribo‡	extremos 5' y 3'	1 en el extremo 3'	Normalmente S
«Estab05C»	2'-fluoro‡	Ribo‡			Normalmente AS
«Estab05N»	2'-fluoro‡	Ribo‡		1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab10C»	Ribo‡	Ribo‡			Normalmente AS
«Estab10N»	Ribo‡	Ribo‡		1 en el extremo 3'	Normalmente AS

Ejemplos no limitantes de químicas de estabilización para construcciones de ANic modificadas químicamente					
Química	pirimidina	purina	casquetes	p=S	Cadena
«Estab35G*»	2'-fluoro†	2'-O-Metilo†			Normalmente AS
«Estab35N*»	2'-fluoro†	2'-O-Metilo†		1 en el extremo 3'	Normalmente AS
«Estab35rev*»	2'-O-Metilo†	2'-fluoro†			Normalmente AS
«Estab50*»	Ribo†	2'-O-Metilo†			Normalmente AS
«Estab53*»	2'-O-Metilo†	Ribo†			Normalmente AS
«Estab53N*»	2'-O-Metilo†	Ribo†		1 en el extremo 3'	Normalmente AS
Estab54	Ribo†	2'-fluoro†			Normalmente AS

CAS = cualquier casquete terminal, véase, por ejemplo, las Figuras 6 y 10.

5 Todas las químicas de Estab se pueden utilizar en combinación entre sí para estructuras dobles de la invención (p. ej., como combinaciones de químicas de cadena codificante y no codificante), o alternativamente, se puede utilizar en el aislamiento, p. ej., para moléculas de ácido nucleico monocatenarias descritas en la presente memoria.

Todas las químicas de Estab puede comprender nucleótidos de prolongación en 3' que tienen nucleótidos y no nucleótidos modificados 2'-O-alquilo, 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-desoxi, LNA u otros.

Todas las químicas de Stab comprenden típicamente alrededor de 19-21 nucleótidos, pero pueden variar según se describe en la presente memoria.

10 Todas las químicas de Estab también pueden incluir un ribonucleótido simple en la cadena codificante o pasajera en la posición de base apareada 11^a de la estructura doble de ácido nucleico bicatenaria según se determina desde el extremo 5' de la cadena no codificante o guía (véase la Figura 5C).

15 Todas las químicas de Estab también pueden tener una modificación 2'-desoxi-2'-fluoro en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante independientemente de si está una purina o pirimidina en dicha posición (véanse las Figuras 5C y 12).

Todas las químicas de Estab de la cadena no codificante presentadas anteriormente tiene una timidina en el lugar de un uridina 2'-desoxi en la posición 1, 2 y/o 3 del extremo 5' de la cadena no codificante (véase la Figura 5C).

Todas las químicas de Estab incluyen una pluralidad de las químicas de purina y/o pirimidina especificadas.

S = cadena codificante

20 AS = cadena no codificante

*La Estab 23 tiene un ribonucleótido simple adyacente al CAS en 3'.

*La Estab 24 y la Estab 28 tiene un ribonucleótido simple en el extremo 5'.

Las Estab 25, Esta 26, Esta 27, Estab 35, Estab 35G, Estab 35N*, Estab 35rev*, Estab 36, Estab 50*, Estab53*, Estab 53N* y Estab 54 tienen tres ribonucleótidos en la porción terminal en 5'.

25 *Las Estab 29, Estab 30, Esta 31, Estab 33 y Estab 34 cualquier purina en las primeras tres posiciones nucleotídicas desde la porción terminal en 5' son ribonucleótidos.

p = enlace de fosforotioato.

†La Estab 35 tiene U 2'-O-metilo en las prolongaciones en 3' y tres ribonucleótidos en la porción terminal en 5'.

30 †La Estab 36 tiene prolongaciones 2'-O-metilo que son complementarias a la secuencia diana (prolongaciones de origen natural) y tres ribonucleótidos en la porción terminal en 5'.

‡ - Las Estab 4H, Estab 06C, Estab07H, Estab07mU, Estab09H, Estab16C, Estab 16H, Estab18C, Estab 18H, Estab 52H, Estab 05C, Estab05N, Estab10C, Estab10N, Estab35G*, Estab35N*, Estab35N*, Estab35rev*, Estab 50*, Estab 53*, Estab 53N*, Estab 54 tienen dos prolongaciones U 2'-O-metilo en 3'. Las Estab35G*, Estab 35N*, Estab35rev*, Estab50*, Estab53* y Estab53N* no permiten una modificación 2'-O-metilo en la posición 14 de la cadena guía según se describe en el extremo 5'.

5

Tabla 9

A. Ciclo de síntesis 2,5 µm en instrumento ABI 394					
Reactivo	Equivalentes	Cantidad	Tiempo de espera * ADN	Tiempo de espera * 2'-O-metilo	Tiempo de espera * ARN
Fosforamiditas	6,5	163 µL	45 sec	2,5 min	7,5 min
S-Etil Tetrazol	23,8	238 µL	45 sec	2,5 min	7,5 min
Anhídrido acético	100	233 µL	5 sec	5 sec	5 sec
N-Metil Imidazol	186	233 µL	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	176	2,3 mL	21 sec	21 sec	21 sec
Yodo	11,2	1,7 mL	45 sec	45 sec	45 sec
Beaucage	12,9	645 µL	100 sec	300 sec	300 sec
Acetonitrilo	NA	6,67 mL	NA	NA	NA
B. Ciclo de síntesis 0,2 µmd en instrumento ABI 394					
Reactivo	Equivalentes	Cantidad	Tiempo de espera * ADN	Tiempo de espera * 2'-O-metilo	Tiempo de espera * ARN
Fosforamiditas	15	31 µL	45 sec	233 sec	465 sec
S-Etil Tetrazol	38,7	31 µL	45 sec	233 min	465 sec
Anhídrido acético	655	124 µL	5 sec	5 sec	5 sec
N-Metil Imidazol	1245	124 µL	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	700	732 µL	10 sec	10 sec	10 sec
Yodo	20,6	244 µL	15 sec	15 sec	15 sec
Beaucage	7,7	232 µL	100 sec	300 sec	300 sec

ES 2 663 009 T3

A. Ciclo de síntesis 2,5 µm en instrumento ABI 394

Reactivo	Equivalentes	Cantidad	Tiempo de espera * ADN	Tiempo de espera * 2'-O-metilo	Tiempo de espera * ARN
Acetonitrilo	NA	2,64 mL	NA	NA	NA

C. Ciclo de síntesis 0,2 µmol en instrumento con 96 pocillos

Reactivo	Equivalentes: ADN/2'-O-metilo/Ribo	Cantidad: ADN/2'-O-metilo/Ribo	Tiempo de espera * ADN	Tiempo de espera * 2'-O-metilo	Tiempo de espera * Ribo
	22/33/66	40/60/120 µL	60 sec	180 sec	360sec
Fosforamiditas	70/105/210	40/60/120 µL	60 sec	180 min	360 sec
S-Etil Tetrazol	265/265/265	50/50/50 µL	10 sec	10 sec	10 sec
Anhídrido acético	502/502/502	50/50/50 µL	10 sec	10 sec	10 sec
N-Metil Imidazol	238/475/475	250/500/500 µL	15 sec	15 sec	15 sec
TCA	6,8/6,8/6,8	80/80/80 µL	30 sec	30 sec	30 sec
Yodo	34/51/51	80/120/120	100 sec	200 sec	200 sec
Beaucage	NA	1150/1150/1150 µL	NA	NA	NA
Acetonitrilo	22/33/66	40/60/120 µL	60 sec	180 sec	360sec

- El tiempo de espera no incluye el tiempo de contacto durante el suministro.
- La síntesis en tándem utiliza el acoplamiento doble de la molécula enlazadora

Tabla 10

09H/10N							Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
APOB	19	R-008357258-000C	4,97	97	4,08	94	R-008355979-000A	1,58	67	0,55	32	-3,39	-3,53
APOB	248	R-008357080-000R	5,63	98	4,27	95	R-008356396-000V	4,51	96	3,37	90	-1,12	-0,90
APOB	397	R-008355914-000C	4,05	94	2,59	83	R-008357291-000L	0,74	40	0,23	15	-3,31	-2,36

ES 2 663 009 T3

	09H/10N						Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
APOB	485	R-008356933-000Y	5,97	98	4,76	96	R-008357122-000N	5,47	98	4,80	96	-0,50	0,05
APOB	601	R-008356751-000W	4,15	94	3,49	91	R-008355976-000Z	2,91	87	1,13	54	-1,24	-2,36
APOB	719	R-008355911-000B	5,64	98	4,13	94	R-008357288-000E	1,68	69	1,36	61	-3,96	-2,77
APOB	780	R-008356343-000G	4,29	95	2,79	86	R-008356569-000N	0,05	3	-0,06	-4	-4,24	-2,84
APOB	1124	R-008357252-000A	4,49	96	3,63	92	R-008356393-000U	5,33	98	4,44	95	0,84	0,80
APOB	1445	R-008356340-000F	5,18	97	3,51	91	R-008355973-000Y	2,07	76	0,79	42	-3,10	-2,73
APOB	1446	R-008357255-000B	5,72	98	4,34	95	R-008356941-000Y	5,40	98	3,97	94	-0,32	-0,37
APOB	1983	R-008356337-000Z	5,17	97	4,05	94	R-008356184-000R	5,29	97	4,59	96	0,11	0,54
APOB	3214	R-008355917-000D	3,68	92	2,33	80	R-008356351-000G	3,16	89	1,39	62	-0,52	-0,94
APOB	3614	R-008357077-000J	4,25	95	4,08	94	R-008356795-000A	4,69	96	4,17	94	0,43	0,09
APOB	4542	R-008356128-000W	4,08	94	3,30	90	R-008356604-000A	5,07	97	4,54	96	0,99	1,24
APOB	6548	R-008356561-000U	5,17	97	4,36	95	R-008356134-000D	5,06	97	3,75	93	-0,11	-0,61
APOB	6930	R-008355905-000U	2,83	86	1,38	61	R-008357119-000G	3,23	89	1,66	68	0,39	0,28

ES 2 663 009 T3

	09H/10N						Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
APOB	6981	R-008356558-000M	4,54	96	3,59	92	R-008356181-000P	5,22	97	4,41	95	0,67	0,82
APOB	7044	R-008357083-000S	5,60	98	4,69	96	R-008355923-000L	4,76	96	3,66	92	-0,84	-1,03
APOB	9414	R-008356334-000Y	5,21	97	4,78	96	R-008356969-000C	4,56	96	3,81	93	-0,64	-0,96
APOB	9514	R-008357249-000U	4,95	97	3,41	91	R-008277560-000E	4,70	96	3,92	93	-0,24	0,51
APOB	9621	R-008356555-000L	3,47	91	2,73	85	R-008356767-000R	4,17	94	2,37	81	0,70	-0,36
APOB	10162	R-008356930-000X	3,61	92	3,67	92	R-008356601-000Z	2,57	83	1,11	54	-1,04	-2,56
APOB	10167	R-008356552-000K	3,62	92	3,70	92	R-008356598-000G	3,30	90	1,74	70	-0,31	-1,97
APOB	10168	R-008356331-000X	4,48	96	4,39	95	R-008279809-000X	2,53	83	1,48	64	-1,95	-2,91
APOB	10219	R-008356125-000V	2,91	87	1,51	65	R-008355970-000X	2,25	79	1,03	51	-0,66	-0,48
APOB	10455	R-008356549-000D	4,50	96	4,09	94	R-008355967-000R	4,46	95	2,91	87	-0,04	-1,18
APOB	10517	R-008356329-000Z	4,34	95	3,15	89	R-008356178-000H	4,75	96	3,33	90	0,41	0,18
APOB	12673	R-008356326-000Y	4,64	96	4,22	95	R-008356792-000Z	3,60	92	3,14	89	-1,04	-1,08
APOB	13666	R-008356748-000P	4,90	97	4,44	95	R-008356387-000L	5,09	97	4,68	96	0,19	0,24

5
10

Tabla 10: Tolerancia de Sci10 medida en 29 ARN_ic de ApoB. La inactivación del ARNm diana se midió a concentraciones de 10nM y 1nM para estimar el impacto de la modificación Sci10 sobre la potencia de los ARN_ic evaluados. La comparación entre 09H/10N y Sci10 se llevó a cabo en pares para cada una de las 29 secuencias de ARN_ic diferentes. La diferencia en la inactivación (en log₂) se calculó restando los niveles de inactivación de 09H/10N de los medidos para el patrón de modificación Sci10. Los valores positivos indican que el patrón de modificación Sci10 es más activo que el 09H/10N mínimamente modificado; en general un evento raro para ARN_ic modificados. Los valores negativos indican que la modificación Sci10 fue menos activa con respecto a 09H/10N. La variación experimental y la precisión del ensayo qPCR es aproximadamente 0,5 (log₂). Los valores dentro del 0,5 de 09H/10N se consideran que son equivalentes en la inactivación general y, por lo tanto, se toleran de la misma forma. En general, 15 (52 %) ARN_ic de ApoB toleran el motivo Sci10 a 10nM y 13 (45 %) a 1nM de concentración de ARN_ic.

Tabla 11

diana	09H/10N						Sci10						10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)			
PHD2	70	R-008391240-000E	4,28	95	3,10	88	R-008391351-000R	2,99	87	1,61	67	-1,29	-1,49	
PHD2	93	R-008391213-000D	4,83	96	3,05	88	R-008391293-000T	4,97	97	3,06	88	0,14	0,02	
PHD2	146	R-008313809-000Y	4,81	96	3,13	89	R-008391258-000S	4,71	96	3,82	93	-0,10	0,69	
PHD2	196	R-008313864-000J	4,60	96	2,77	85	R-008391290-000S	4,79	96	3,47	91	0,19	0,70	
PHD2	284	R-008391328-000Z	4,05	94	2,98	87	R-008391372-000J	3,72	92	1,97	74	-0,33	-1,01	
PHD2	384	R-008391263-000R	4,07	94	3,03	88	R-008391348-000J	3,91	93	2,92	87	-0,17	-0,11	
PHD2	420	R-008391207-000W	3,53	91	2,06	76	R-008391287-000K	0,40	24	0,00	0	-3,13	-2,05	
PHD2	485	R-008391296-000U	2,06	76	0,75	41	R-008391345-000H	0,24	16	0,03	2	-1,81	-0,72	
PHD2	661	R-008391228-000P	3,83	93	2,28	79	R-008391311-000W	3,89	93	2,35	80	0,06	0,07	
PHD2	780	R-008391414-	3,60	92	2,22	79	R-008391369-	0,94	48	0,11	7	-2,66	-2,12	

ES 2 663 009 T3

		09H/10N						Sci10							
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)		
		000G					000C								
PHD2	849	R-008391411-000F	3,76	93	2,47	82	R-008391342-000G	1,18	56	0,26	17	-2,58	-2,21		
PHD2	881	R-008391314-000X	2,58	83	0,73	40	R-008391366-000B	3,54	91	1,35	61	0,96	0,62		
PHD2	887	R-008391325-000Y	3,36	90	1,74	70	R-008391405-000Y	4,21	95	2,10	77	0,85	0,37		
PHD2	955	R-008350794-000Z	2,14	77	0,44	26	R-008391255-000R	4,17	94	2,27	79	2,03	1,83		
PHD2	962	R-008350713-000B	3,23	89	1,11	54	R-008391402-000X	3,42	91	1,69	69	0,19	0,58		
PHD2	994	R-008391266-000S	2,92	87	1,16	55	R-008391192-000Z	0,95	48	0,21	13	-1,97	-0,95		
PHD2	1048	R-008391357-000T	3,89	93	2,16	78	R-008391284-000J	0,55	32	0,04	3	-3,34	-2,12		
PHD2	1055	R-008391234-000X	4,94	97	3,25	89	R-008391281-000H	5,11	97	3,65	92	0,17	0,40		
PHD2	1107	R-008391302-000M	3,35	90	2,29	80	R-008391201-000U	0,48	28	0,09	6	-2,88	-2,20		
PHD2	1115	R-008391299-000V	2,19	78	0,73	40	R-008391252-000P	3,06	88	1,12	54	0,87	0,39		
PHD2	1223	R-008391354-000S	3,56	92	2,33	80	R-008391198-000B	3,84	93	2,50	82	0,28	0,16		
PHD2	4295	R-008313818-000G	3,74	93	2,62	84	R-008391249-000H	2,13	77	1,28	59	-1,61	-1,33		
PHD2	4302	R-008313815-	3,55	91	2,96	87	R-008391246-	2,36	80	1,36	61	-1,19	-1,60		

		09H/10N					Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
		000F					000G						
PHD2	70	R-008391240-000E	4,28	95	3,10	88	R-008391351-000R	2,99	87	1,61	67	-1,29	-1,49

5
10

Tabla 11: Tolerancia de Sci10 medida en 24 ARN_{ic} de PHD2. La inactivación del ARNm diana se midió a concentraciones de 10nM y 1nM para estimar el impacto de la modificación Sci10 sobre la potencia de los ARN_{ic} evaluados. La comparación entre 09H/10N y Sci10 se llevó a cabo en pares para cada una de las 24 secuencias de ARN_{ic} diferentes. La diferencia en la inactivación (en log 2) se calculó restando los niveles de inactivación de 09H/10N de los medidos para el patrón de modificación Sci10. Los valores positivos indican que el patrón de modificación Sci10 es más activo que el 09H/10N mínimamente modificado; en general un evento raro para ARN_{ic} modificados. Los valores negativos indican que la modificación Sci10 fue menos activa con respecto a 09H/10N. La variación experimental y la precisión del ensayo qPCR es aproximadamente 0,5 (log2). Los valores dentro del 0,5 de 09H/10N se consideran que son equivalentes en la inactivación general y, por lo tanto, se toleran de la misma forma. En general, 14 (58 %) ARN_{ic} de PHD2 toleran el motivo Sci10 a 10nM y 13 (54 %) a 1nM de concentración de ARN_{ic}.

Tabla 12

		09H/10N					Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
SSB	243	R-008357193-000U	2,21	78	1,19	56	R-008357450-000C	0,11	7	0,15	10	-2,10	-1,04
SSB	253	R-008356271-000G	2,92	87	2,61	84	R-008356542-000T	2,24	79	1,45	63	-0,69	-1,16
SSB	254	R-008356480-000K	2,80	86	2,38	81	R-008357068-000A	3,04	88	2,03	76	0,24	-0,35
SSB	255	R-008356688-000Z	3,72	92	3,14	89	R-008356914-000X	3,03	88	2,92	87	-0,69	-0,21
SSB	257	R-008357396-000P	3,40	91	2,87	86	R-008356733-000D	4,23	95	3,91	93	0,84	1,04
SSB	258	R-008356265-000Z	3,85	93	3,65	92	R-008356118-000D	3,96	94	3,93	93	0,12	0,28
SSB	279	R-	2,50	82	1,78	71	R-	1,29	59	0,82	43	-1,21	-0,96

ES 2 663 009 T3

	09H/10N						Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
		008357199-000W					008356115-000C						
SSB	291	R-008356273-000Z	4,00	94	4,00	94	R-008279398-000W	4,66	96	3,99	94	0,66	-0,01
SSB	329	R-008356262-000Y	2,53	83	1,89	73	R-008357241-000Z	0,05	3	0,07	5	-2,48	-1,82
SSB	330	R-008357393-000N	2,89	87	2,76	85	R-008357238-000T	2,08	76	1,30	59	-0,81	-1,46
SSB	331	R-008357040-000W	3,38	90	3,53	91	R-008357235-000S	3,00	88	2,44	82	-0,38	-1,09
SSB	332	R-008356477-000D	3,78	93	3,42	91	R-008357232-000R	0,64	36	0,55	32	-3,14	-2,87
SSB	335	R-008356871-000R	2,81	86	2,61	84	R-008357062-000Y	3,34	90	2,84	86	0,53	0,23
SSB	337	R-008357390-000M	2,72	85	2,03	76	R-008356539-000L	2,13	77	1,57	66	-0,60	-0,46
SSB	339	R-008356060-000L	3,67	92	3,20	89	R-008357229-000J	0,16	11	0,02	1	-3,51	-3,18
SSB	485	R-008357196-000V	3,45	91	2,95	87	R-008356908-000P	0,15	10	0,05	3	-3,30	-2,91
SSB	496	R-008356057-000E	3,16	89	2,72	85	R-008356112-000B	1,84	72	1,20	57	-1,33	-1,52
SSB	869	R-008356275-000S	3,81	93	3,90	93	R-008279474-000L	3,52	91	3,67	92	-0,30	-0,24
SSB	1065	R-008357190-000T	4,08	94	4,03	94	R-008357447-000W	4,07	94	3,74	92	-0,01	-0,29

	09H/10N						Sci10						
diana	sitio diana	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	N.º R	10nM KD (log2)	10nM KD (%)	1nM KD (log2)	1nM KD (%)	10nm dif de 09H/10N (log2)	1nm dif de 09H/10N (log2)
SSB	1066	R-008357037-000P	3,84	93	3,44	91	R-008356730-000C	2,78	85	2,54	83	-1,06	-0,90
SSB	1070	R-008356483-000L	3,68	92	3,59	92	R-008356727-000W	3,65	92	3,47	91	-0,03	-0,12
SSB	1075	R-008356259-000S	2,56	83	1,97	74	R-008357444-000V	1,03	51	0,47	28	-1,53	-1,50
SSB	1112	R-008356682-000X	2,27	79	1,65	68	R-008357226-000H	0,10	7	0,17	11	-2,18	-1,48
SSB	1304	R-008356278-000T	3,86	93	3,50	91	R-008357441-000U	3,03	88	2,85	86	-0,83	-0,65
SSB	1328	R-008356054-000D	3,19	89	2,78	85	R-008356109-000V	2,18	78	1,94	74	-1,01	-0,84
SSB	1395	R-008356471-000B	2,87	86	2,63	84	R-008356724-000V	1,39	62	1,32	60	-1,47	-1,31
SSB	1397	R-008357387-000F	3,79	93	3,89	93	R-008356106-000U	3,65	92	3,57	92	-0,14	-0,32

Tabla 12: Tolerancia de Sci10 medida en 27 ARNic de SSB. La inactivación del ARNm diana se midió a concentraciones de 10nM y 1nM para estimar el impacto de la modificación Sci10 sobre la potencia de los ARNic evaluados. La comparación entre 09H/10N y Sci10 se llevó a cabo en pares para cada una de las 27 secuencias de ARNic diferentes. La diferencia en la inactivación (en log 2) se calculó restando los niveles de inactivación de 09H/10N de los medidos para el patrón de modificación Sci10. Los valores positivos indican que el patrón de modificación Sci10 es más activo que el 09H/10N mínimamente modificado; en general un evento raro para ARNic modificados. Los valores negativos indican que la modificación Sci10 fue menos activa con respecto a 09H/10N. La variación experimental y la precisión del ensayo qPCR es aproximadamente 0,5 (log2). Los valores dentro del 0,5 de 09H/10N se consideran que son equivalentes en la inactivación general y, por lo tanto, se toleran de la misma forma. En general, 10 (37 %) ARNic de SSB toleran el motivo Sci10 a 10nM y 11 (41 %) a 1nM de concentración de ARNic.

Tabla 13

Diferencia log2 con respecto a no modificado (10nM)					Diferencia log2 con respecto a no modificado (1nM)						
patrón modificación	de	< -0,25	< -0,50	< -0,75	< -1,00	patrón modificación	de	< 0,25	< -0,50	< -0,75	< -1,00
Sci10		33 (41%)	39 (49%)	45 (56%)	48 (60%)	Sci10		29 (36%)	37 (46%)	40 (50%)	47 (59%)

5
10
Tabla 13: Resumen de datos de las Tablas 10-12. La inactivación del ARNm diana se midió a concentraciones de 10nM y 1nM para estimar el impacto de la modificación Sci10 sobre la potencia de los ARNics evaluados. La comparación entre 09H/10N y Sci10 se llevó a cabo en pares para cada una de las 80 secuencias de ARNics diferentes que se muestran en las Tablas 10-12. La diferencia en la inactivación (en log 2) se calculó restando los niveles de inactivación de 09H/10N de los medidos para el patrón de modificación Sci10. Los valores positivos indican que el motivo Sci10 es más activo que el 09H/10N mínimamente modificado; en general un evento raro para ARNics modificados. Los valores negativos indican que la modificación Sci10 es menos nociva con respecto a 09H/10N. La variación experimental y la precisión del ensayo qPCR es aproximadamente 0,5 (log2). Los valores dentro del 0,5 de 09H/10N se consideran que son equivalentes en la inactivación general y, por lo tanto, se toleran de la misma forma.

Tabla 14

	Magnitud de reducción de TNFa (con respecto a no modificado)						cantidad de modificaciones						
	GS y PS		GS		PS		GS y PS		GS		PS		
	2'OMe	2'F	2'Ome	2'F	2'Ome	2'F	#	%	#	%	#	%	
ARNic testigo de B-gal													
citidina	-	-	-	-	-	-	7	17	5	12	2		5
uridina	77	6	2	-	7	4	12	29	3	7	9		21
guanosina	42	2	17	-	3	2	7	17	2	5	5		12
adenosina	108	142	133	51	110	39	12	29	9	21	3		7
ARNic 728 de B-gal													
citidina		2	-	-	-	-	7	17	2	5	5		12
uridina		52	4	51	-	33	-	12	29	7	17	5	12
guanosina		47	-	18	-	15	-	7	17	5	12	2	5
adenosina		49	13	50	4	47	7	12	29	5	12	7	17

15
Tabla 14: Magnitud de reducción de los niveles de TNF-alfa para modificaciones de 2' ribosa con respecto al ARN no modificado. Los guiones indican valores donde la modificación en 2' tuvo una reducción menor que el doble de la inducción de TNFa mediada por ARNics (p. ej. citidina). La cantidad de modificaciones por oligo se suman e indican como un porcentaje del oligo global (cotando las cadenas pasajera y guía).

Tabla 15

ARNic	Número R	TNFa PROM (ng/ml)	TNFa DT (ng/ml)	Actividad de Beta-gal (% de actividad)	Actividad de Beta-gal (DT)
Bgal-testigo 2'OH no mod	R-008384290-000L	3,78	1,31	85,2	9,6
Bgal-testigo 2'OME A - GS y PS	R-008384283-000V	0,04	0,01	88,6	23,3

ES 2 663 009 T3

ARNic	Número R	TNFa PROM (ng/ml)	TNFa DT (ng/ml)	Actividad de Beta-gal (% de actividad)	Actividad de Beta-gal (DT)
Bgal-testigo 2'OMe A - GS	R-008384280-000U	0,03	0,01	92,8	8,6
Bgal-testigo 2'OMe A - PS	R-008384027-000F	0,03	0,02	99,9	9,6
Bgal-testigo 2'OMe G-GS y PS	R-008384369-000X	0,09	0,05	91,9	11,6
Bgal-testigo 2'OMe G - GS	R-008384368-000N	0,23	0,18	91,3	13,4
Bgal-testigo 2'OMe G - PS	R-008384150-000G	1,16	0,88	92,1	4,4
Bgal-testigo 2'OMe C - GS y PS	R-008384463-000E	3,62	0,97	96,7	5,7
Bgal-testigo 2'OMe C - GS	R-008384707-000P	3,97	1,56	99,4	10,1
Bgal-testigo 2'OMe C - PS	R-008384278-000W	3,33	0,86	91,9	5,5
Bgal-testigo 2'OMe U - GS y PS	R-008384549-000G	0,05	0,02	103,6	7,9
Bgal-testigo 2'OMe U - GS	R-008384029-000Y	1,53	0,90	80,4	11,8
Bgal-testigo 2'OMe U - PS	R-008384709-000G	0,55	0,55	91,4	14,9
Bgal-testigo 2'F A - GS y PS	R-008384116-000P	0,03	0,02	88,9	12,0
Bgal-testigo 2'F A - GS	R-008384690-000A	0,07	0,08	90,7	13,9
Bgal-testigo 2'F A - PS	R-008384694-000K	0,10	0,05	98,1	14,5
Bgal-testigo 2'F G - GS & PS	R-008384616-000N	1,74	0,52	89,6	11,1
Bgal-testigo 2'F G - GS	R-008384008-000E	3,97	0,66	91,0	15,4
Bgal-testigo 2'F G - PS	R-008384119-000R	1,73	0,13	88,2	10,2
Bgal-testigo 2'F C - GS y PS	R-008384689-000L	3,11	1,11	96,4	5,3

ARNic	Número R	TNFa PROM (ng/ml)	TNFa DT (ng/ml)	Actividad de Beta-gal (% de actividad)	Actividad de Beta-gal (DT)
Bgal-testigo 2'F C - GS	R-008384686- 000K	4,10	0,66	90,5	7,5
Bgal-testigo 2'F C - PS	R-008384006- 000M	5,05	0,27	93,8	12,4
Bgal-testigo 2'F U - GS y PS	R-008383974- 000K	0,65	0,36	94,3	9,7
Bgal-testigo 2'F U - GS	R-008384447- 000E	4,27	0,59	82,7	17,8
Bgal-testigo 2'F U - PS	R-008384345- 000C	1,02	0,41	81,0	15,3

Tabla 15: Niveles de TNF-alfa (nanogramos por ml) medidos a partir del ensayo con PBMC humanos in vitro y actividad de la enzima beta-galactosidasa (%) medida a partir del ensayo transgén CMV-Sport B-gal basado en célula. Se muestran los valores para el ARNic testigo de B-gal.

5 **Tabla 16**

ARNic	Número R	TNFa AVG (ng/ml)	TNFa DT(ng/ml)	Actividad de Beta-gal (% de actividad)	Actividad de Beta- gal (DT)
Bgal-728 2'OH no mod	R-008242441- 000D	1,50	0,86	17,8	5,6
Bgal-728 2'Ome A - GS y PS	R-008384722- 000F	0,03	0,02	89,5	13,3
Bgal-728 2'Ome A - GS	R-008384297- 000X	0,03	0,02	60,5	20,4
Bgal-728 2'Ome A - PS	R-008384558- 000R	0,03	0,02	17,4	6,3
Bgal-728 2'Ome G - GS y PS	R-008291632- 000R	0,03	0,02	64,4	10,2
Bgal-728 2'Ome G - GS	R-008384383- 000E	0,08	0,10	65,8	16,1
Bgal-728 2'Ome G - PS	R-008384037- 000Y	0,10	0,09	18,4	6,1
Bgal-728 2'Ome C - GS y PS	R-008384721- 000X	0,99	0,46	26,7	11,6
Bgal-728 2'Ome C - GS	R-008384293- 000M	1,30	0,75	25,6	7,2
Bgal-728 2'Ome C - PS	R-008384556- 000Y	1,40	0,71	18,1	5,4

ARNic	Número R	TNFa AVG (ng/ml)	TNFa DT(ng/ml)	Actividad de Beta-gal (% de actividad)	Actividad de Beta-gal (DT)
Bgal-728 2'Ome U – GS y PS	R-008291634-000H	0,03	0,02	20,5	7,0
Bgal-728 2'Ome U – GS	R-008291679-000W	0,03	0,02	20,2	5,7
Bgal-728 2'Ome U – PS	R-008291629-000J	0,05	0,03	17,2	5,8
Bgal-728 2'F A – GS y PS	R-008384521-000C	0,11	0,00	21,9	6,5
Bgal-728 2'F A – GS	R-008384431-000K	0,34	0,02	19,8	7,4
Bgal-728 2'F A – PS	R-008384680-000H	0,23	0,03	21,1	7,4
Bgal-728 2'F G – GS y PS	R-008357715-000F	2,38	0,71	13,2	3,4
Bgal-728 2'F G – GS	R-008384681-000S	2,62	0,56	12,7	3,3
Bgal-728 2'F G – PS	R-008384103-000W	2,87	0,66	17,9	5,3
Bgal-728 2'F C – GS y PS	R-008384603-000V	1,62	0,15	17,9	5,5
Bgal-728 2'F C – GS	R-008384602-000L	2,31	0,25	17,5	4,8
Bgal-728 2'F C – PS	R-008384234-000S	3,15	0,94	17,7	3,7
Bgal-728 2'F U – GS y PS	R-008357560-000E	0,39	0,03	31,2	12,2
Bgal-728 2'F U – GS	R-008357671-000R	2,19	0,32	26,2	7,9
Bgal-728 2'F U – PS	R-008357712-000E	2,12	0,27	18,4	6,0

Tabla 17: Niveles de TNF-alfa (nanogramos por ml) medidos a partir del ensayo con PBMC humanos in vitro y actividad de la enzima beta-galactosidasa (%) medida a partir del ensayo transgén CMV-Sport B-gal basado en célula. Se muestran los valores para el ARNic B-gal 728.

Tabla 17

ARNic	Número R	TNFa AVG (ng/ml)	TNFa DT (ng/ml)
ApoB no mod	R-008384421-000T	3,93	0,66

ARNic	Número R	TNFa AVG (ng/ml)	TNFa DT (ng/ml)
ApoB 2'Ome A – GS y PS	R-008384339-000V	0,05	0,01
ApoB 2'Ome A – GS	R-008384089-000C	0,06	0,01
ApoB 2'Ome A – PS	R-008384419-000V	0,06	0,01
ApoB 2'Ome G – GS y PS	R-008384675-000J	0,06	0,01
ApoB 2'Ome G – GS	R-008384341-000T	0,06	0,01
ApoB 2'Ome G – PS	R-008384091-000A	0,24	0,08
ApoB 2'Ome C – GS y PS	R-008384674-000A	2,21	0,90
ApoB 2'Ome C – GS	R-008384338-000L	2,25	0,37
ApoB 2'Ome C – PS	R-008384090-000B	2,42	0,68
ApoB 2'Ome U – GS y PS	R-008383967-000U	0,05	0,01
ApoB 2'Ome U – GS	R-008384507-000V	0,06	0,01
ApoB 2'Ome U – PS	R-008384586-000A	0,19	0,05

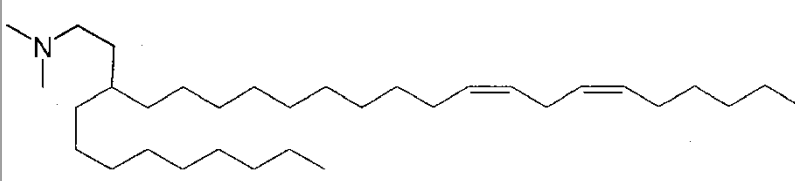
Tabla 17: Niveles de TNF-alfa (nanogramos por ml) medidos a partir del ensayo con PBMC humanos in vitro. Se muestran los valores para el ARNic de ApoB.

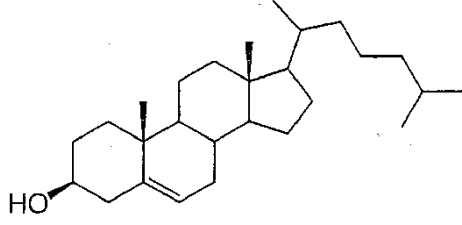
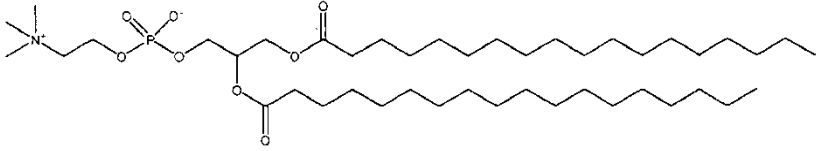
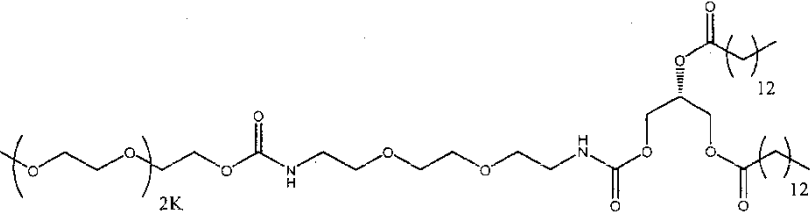
Tabla 18

Componentes lipídicos y relaciones molares				Estructura doble de ANic	N/P
Compuesto 32 (50 %)	Colesterol (30 %)	DSPC (10 %)	PEG-DMG (2 %)	Cualquier estructura doble de ANic de la invención	6

5 Composición de determinadas formulaciones de nanopartículas lipídicas. Relación N/P = relación Nitrógeno:Fósforo entre el lípido catiónico y el ácido nucleico

Tabla 19

Lípido	Estructura química
Compuesto 32	
Colesterol	

Lípido	Estructura química
	
<p>DSPC</p>	
<p>PEG-DMG</p>	

Estructuras químicas de lípidos en las formulaciones de la **Tabla 18**

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Cancilla, Mark Cunningham, James J. Flanagan, W. Michael Haringsma, Henry J. Kenski, Denise Stanton, Matthew G. Stirdivant, Steven M. Willingham, Aaron

5 <120> Inhibición de la expresión génica mediada por interferencia por ARN utilizando ácidos nucleicos de interferencia cortos (ANic)

<130> SIR-MIS-00134

<160> 555

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

10 <211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 1

cuuuuacaau uccugaaau 19

<210> 2

<211> 19

<212> ARN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 2

acaacagacu uuaauguaa 19

25 <210> 3

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Sintética

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

35 <220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (10)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 25 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 3
 35 cuuaacaau uccugaaat t 21
 <210> 4

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <400> 4
 auuucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 5
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
- 25 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 5
 cuuuacaau uccugaaat t 21
 <210> 6
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)
- 5 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 6
 acaacagacu uuaauguaat t 21
 <210> 7
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

10 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 7
 uuacauaaa gucuguuguu u 21

20 <210> 8
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)

5 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 8

35 cuuaacaau uccugaaat t 21
 <210> 9

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 9
 35 auucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 10

- <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
<220>
- 5 <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(5)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (6)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (11)..(12)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (13)..(13)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (16)..(21)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 10
 auuucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 11
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 11
 cuuaacaau uccugaaat t 21
 <210> 12
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (16)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 12
 auuucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 13
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 13
 cuuuacaau uccugaaaut t 21
 <210> 14
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(12)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 14
 acaacagacu uuaauguaat t 21
- 20 <210> 15
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (8)..(11)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(13)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (16)..(17)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (18)..(18)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (19)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (3)..(4)

<223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 15
 uuacauaaa gucuguuguu u 21
 <210> 16
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 16
 uuacauuaaa gucuguuguu u 21
 <210> 17
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)

- <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 17
 uuacauuaaa gucuguuguu u 21
 <210> 18
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(5)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 18
 auucaggaa uuguuaagu u 21
 20 <210> 19
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 19
 auuucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 20
 <211> 21
 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(21)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 20
 autucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 21
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(2)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4).. (21)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 21
 autucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 22
 <211> 21
 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(21)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica_diversa

<222> (2)..(2)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (3)..(3)

<223> 2'-desoxi

10 <220>

<221> característica_diversa

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-metilo

<220>

15 <221> característica_diversa

<222> (5)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

20 <222> (6)..(7)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

<222> (8)..(11)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (12)..(13)

<223> 2'-O-metilo

30 <220>

<221> característica_diversa

<222> (14)..(15)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

35 <221> característica_diversa

<222> (16)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (19)..(21)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<400> 22
- 15 tuacauuaaa gucuguuguu u 21
<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(21)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(2)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (5)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 23

35 tuacauuaaa gucuguuguu u 21
 <210> 24

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 24
 cuuuacaau uccugaaat t 21
 <210> 25
 5 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (23)..(24)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 25
 auuucaggaa uuguuaaagt t 21
 <210> 26
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido de fosfato de aminohexilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(12)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(15)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (21)..(21)
<223> casquete abásico invertido
<400> 26
acaacagacu uuaauguaat t 21
- 20 <210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
<220>
- 25 <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (2)..(2)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 27
 tuacauuaaa gucuguugut t 21
 <210> 28
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 28
 uuacauuaaa gucuguugut t 21
 <210> 29
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 29
 15 auuucaggaa uuguuaaag 19
 <210> 30
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 30
 uuacauuaaa gucuguugu 19
 <210> 31
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 31
 cucucacaua caauugaaa 19
 <210> 32
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 32
 caguccugaa ggaauccau 19
 <210> 33
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 33
 gguaugacug ucaaaguaa 19
 <210> 34
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 34
 ccaguaaggc uucucuuaa 19
 20 <210> 35
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 35
 ggcauacauu cguccaaa 19
 <210> 36
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 36
 35 gcuuccucaa cuaucuuaa 19
 <210> 37

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 37
 cagcauucua acagccaau 19
 <210> 38
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 38
 15 guauaggaau gaauggaga 19
 <210> 39
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 39
 ccuccuauaa ugaagcaaa 19
 <210> 40
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 40
 cuccuauaaau gaagcaaaa 19
 <210> 41
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 41
 cucucuaacu aacaaauuu 19
 <210> 42
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 42
 caagcagaag gagugcagc 19
 <210> 43
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 43
 augagauaau agaauuuga 19
 20 <210> 44
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 44
 cgucaaagau aucaagguu 19
 <210> 45
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 45
 35 gaauuacaga uaaugaugu 19
 <210> 46

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 46
 caucagcag cuugcugca 19
 <210> 47
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 47
 15 cacaugcau uuagaucaa 19
 <210> 48
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 48
 ccgugucaaa uacuuuguu 19
 <210> 49
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 49
 cauagaagcc aguauagga 19
 <210> 50
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 50
 acaaagcaau cauuugauu 19
 <210> 51
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 51
 caagugucau cacacugaa 19
 <210> 52
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 52
 gucaucacac ugaauacca 19
 20 <210> 53
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 53
 ucaucacacu gaauaccaa 19
 <210> 54
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 54
 35 caguacaaau uagagggaa 19
 <210> 55

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 55
 gaacuuaug gaaauacca 19
 <210> 56
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 56
 15 uugaucaca guucagcuu 19
 <210> 57
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 57
 gagaaauca gauuaauca 19
 <210> 58
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 58
 cuuuguagac uacuauaaa 19
 <210> 59
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 59
 cguugauaac ccaaugga 19
 <210> 60
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 60
 gaagaugcgu gacauguau 19
 <210> 61
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 61
 aguggaggua uucuucgaa 19
 20 <210> 62
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 62
 cauugaaccc aaauugau 19
 <210> 63
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 63
 35 gcaauaacug uuugguau 19
 <210> 64

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 64
 cagucagcaa agacgucua 19
 <210> 65
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 65
 15 gcaguaccca cgucaccua 19
 <210> 66
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 66
 gagacaccug ccugguauu 19
 <210> 67
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 67
 gaaacaaggg cccuuugua 19
 <210> 68
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 68
 caaggagccc ggcugcgaa 19
 <210> 69
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 69
 cggaagcug ggcagcuac 19
 <210> 70
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 70
 ggacgaaagc caugguugc 19
 20 <210> 71
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 71
 aagccauggu ugcuguua 19
 <210> 72
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 72
 35 gauggaagau gugugacau 19
 <210> 73

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 73
 gaugugugac auguauaua 19
 <210> 74
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 74
 15 gacugggaug ccaagguaa 19
 <210> 75
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 75
 gcccaguuug cugacauug 19
 <210> 76
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 76
 uugcugacau ugaacccaa 19
 <210> 77
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 77
 ucgcaaccu caugaagua 19
 <210> 78
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 78
 cucaugaagu acaaccagc 19
 <210> 79
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 79
 gugugaggu ugaacuaa 19
 20 <210> 80
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 80
 augcuacaag guacgcaau 19
 <210> 81
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 81
 35 aagguacgca auaacuguu 19
 <210> 82

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 82
 ggugugaggg uugaacuca 19
 <210> 83
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 83
 15 ugaaggcugg guaccuuug 19
 <210> 84
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 84
 aucugucauc aaauugagu 19
 <210> 85
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 85
 ucugucauca aaugagua 19
 <210> 86
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 86
 cugucauaa auugaguau 19
 <210> 87
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 87
 gucauaaaau ugaguauua 19
 <210> 88
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 88
 ucauaaaau gagauuuau 19
 20 <210> 89
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 89
 uggagacuuc aauuugcca 19
 <210> 90
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 90
 35 uggaugaaggg cuggguacc 19
 <210> 91

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 91
 ggauaaggc ugguaccu 19
 <210> 92
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 92
 15 gaugaaggcu gguaccuu 19
 <210> 93
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 93
 augaaggcug gguaccuuu 19
 <210> 94
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 94
 aaggcugggu accuuugga 19
 <210> 95
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 95
 ggcuggguac cuuuggaaa 19
 <210> 96
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 96
 cuggguaccu uuggaaaca 19
 <210> 97
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 97
 gcagaccacu cccugaagu 19
 20 <210> 98
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 98
 ccugaaguga cggaugagu 19
 <210> 99
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 99
 35 aaaucauggu gaaauaaaa 19
 <210> 100

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 100
 ugcaaaauau gguaaccua 19
 <210> 101
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 101
 15 gcaaaauaug guaaccuac 19
 <210> 102
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 102
 auaaugguaa ccuacuguu 19
 <210> 103
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 103
 gguaaccuac uguuaagga 19
 <210> 104
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 104
 aaguacuaga aggacauc 19
 <210> 105
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 105
 aaggaagagg acaguuuca 19
 <210> 106
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 106
 ggaggacaag auuugauga 19
 20 <210> 107
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 107
 cagagaagaa cccgcauca 19
 <210> 108
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 108
 35 gagaagaacc cgcaucaaa 19
 <210> 109

- <211> 19
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <400> 109
- cuacacaaau cagcgauuu 19
- <210> 110
- <211> 19
- 10 <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética
- <400> 110
- 15 ggacuucucu cauuuuucu 19
- <210> 111
- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 111
 cucucacaua caauugaaau u 21
 <210> 112
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 112
 uucaauugu augugagagu u 21
 20 <210> 113
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 113
 caguccugaa ggauccauu u 21
 <210> 114
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 114
 auggauccu ucaggacugu u 21
 <210> 115
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 115
 gguaugacug ucaaaguaau u 21
 <210> 116
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 116
 uuacuuugac agucauaccu u 21
 <210> 117
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 117
 15 ccaguaaggc uucucuuaau u 21
 <210> 118
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 118
 uuaagagaag ccuucuggu u 21
 <210> 119
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 119
 ggcauacauu cgucccaau u 21
 20 <210> 120
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 120
 35 uuugggacga augaugccu u 21
 <210> 121

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 121
 gcuuccuaa cuauucuaa u 21
 <210> 122
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <400> 122
 uuagaauagu ugaggaagcu u 21
 <210> 123
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 123
 cagcauucua acagccaauu u 21
 <210> 124
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 124
 auuggcuguu agaaucgugu u 21
 <210> 125
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 125
 guauaggaau gaauggagau u 21
 <210> 126
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 126

ucuccauuca uuccuauacu u 21

 - <210> 127
 - <211> 21
 - <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial

 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)

 - <223> casquete abásico invertido
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>

 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)
 - <223> casquete abásico invertido
 - <400> 127
- 35 ccuccuauaa ugaagcaau u 21

 - <210> 128

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 128
 15 uuugcuucau uauaggaggu u 21
 <210> 129
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 129
 cuccuauaa u gaagcaaaa u 21
 <210> 130
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 130
 uuuugcuca uuauaggagu u 21
 20 <210> 131
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 131
 cucucuaacu aacaaauuuu u 21
 <210> 132
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 132
 aaauuuguua guuagagagu u 21
 <210> 133
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 133
 caagcagaag gagugcagcu u 21
 <210> 134
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 134
 gcugcacucc uucugcuugu u 21
 <210> 135
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 135
- 15 augagauaau agaauuugau u 21
 <210> 136
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 136
 ucaaaauucua uuaucucauu u 21
 <210> 137
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 137
 cgucaaagau aucaagguuu u 21
 20 <210> 138
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 138
 35 aaccuugaua ucuuugacgu u 21
 <210> 139

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 139
 gaauuacaga uaaugauguu u 21
 <210> 140
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 140
 acaucauuau cuguauuucu u 21
 <210> 141
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 141
 caucagcag cuugcugcau u 21
 <210> 142
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 142
 ugcagcaagc ugcugaaugu u 21
 <210> 143
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <400> 143
 cacaaugcau uuagaucaau u 21
 <210> 144
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 144
 uugaucuaaa ugcauugugu u 21
 <210> 145
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 145
- 35 ccgugucuaaa uacuuuguuu u 21
 <210> 146

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 146
 15 aacaaaguau uugacacggu u 21
 <210> 147
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 147
 cauagaagcc aguauaggau u 21
 <210> 148
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 148
 uccuauacug gcuucuaugu u 21
 20 <210> 149
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 149
 cuuuacaau uccugaaau u 21
 <210> 150
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 150
 auucaggaa uuguuaaagu u 21
 <210> 151
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 151
 acaaagcaau cauuugauuu u 21
 <210> 152
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 152
 aaucaaauga uugcuuuguu u 21
 <210> 153
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 153
- 15 caagugucau cacacugaau u 21
 <210> 154
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 154
 uucaguguga ugacacugu u 21
 <210> 155
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 155
 gucaucacac ugaauaccu u 21
- 20 <210> 156
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 156
- 35 ugguauucag ugugaugacu u 21
 <210> 157

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 157
 ucaucacacu gaauaccaau u 21
 <210> 158
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 158
 uugguauuca gugugaugau u 21
 <210> 159
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 159
 caguacaaau uagaggaau u 21
 <210> 160
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 160
 uucccucuaa uuuguacugu u 21
 <210> 161
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 161
 gaacuuauug gaaauaccu u 21
 <210> 162
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 162
 ugguauuucc auuaaguucu u 21
 <210> 163
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 163
- 35 uugaucacaa guucagcuuu u 21
 <210> 164

- <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 164
- 15 aagcugaacu ugugaucaau u 21
 <210> 165
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 165
 gagaaaucaa gauuaaucau u 21
 <210> 166
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 166
 ugauuaaucu ugauuucucu u 21
 20 <210> 167
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 167
 cuuuguagac uacuuaaaau u 21
 <210> 168
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 168
 uuuauaguag ucuacaaagu u 21
 <210> 169
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 169
- 15 cucucacaua caauugaaat t 21
 <210> 170
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 170
 uucaauugu augugagagu u 21
 <210> 171
 5 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 171
 caguccugaa ggaauccaut t 21
- 20 <210> 172
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(16)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (17)..(18)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (19)..(19)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (2)..(3)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (3)..(4)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 172
- auggauuccu ucaggacugu u 21
- <210> 173
- <211> 21
- <212> DNA
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(5)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 173
 gguaugacug ucaaaguaat t 21
 <210> 174
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 174
- 15 uuacuuugac agucuuaccu u 21
 <210> 175
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 175
 ccaguaaggc uucucuuaat t 21
 <210> 176
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(10)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 176
 uuaagagaag ccuucuggu u 21
 <210> 177
 5 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 15 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica-diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(3)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa

20 <222> (13)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(19)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 177

35 ggcauacauu cgucccaaat t 21
 <210> 178

- <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
<220>
- 5 <223> Sintética
<220>
<221> característica-diversa
<222> (4)..(7)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica-diversa
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica-diversa
<222> (9)..(11)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (12)..(12)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (13)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (17)..(17)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (18)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 178
 uuugggacga augaugccu u 21
- 20 <210> 179
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(8)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (14)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 179
- 35 gcuuccucaa cuauucuaat t 21
 <210> 180

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica-diversa
- <222> (4)..(6)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica-diversa
- <222> (7)..(7)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica-diversa
- <222> (8)..(9)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica-diversa
- 20 <222> (10)..(11)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica-diversa
- <222> (12)..(18)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica-diversa
- <222> (19)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica-diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 35 <221> característica-diversa
- <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica-diversa
<222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica-diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 180
uuagaauagu ugaggaagcu u 21
<210> 181
<211> 21
<212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica-diversa
<222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica-diversa
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (2)..(3)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (4)..(4)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (6)..(9)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica-diversa
<222> (10)..(11)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica-diversa
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (15)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (17)..(18)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica-diversa
 - <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido

 - <400> 181
 - cagcauucua acagccaaut t 21
 - <210> 182
 - <211> 21
- 10 <212> ARN

 - <213> Secuencia artificial
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
- 15 <221> característica-diversa

 - <222> (4)..(5)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica-diversa
- 20 <222> (6)..(7)

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica-diversa
 - <222> (8)..(8)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

 - <220>
 - <221> característica-diversa
 - <222> (9)..(10)
 - <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>

 - <221> característica-diversa
 - <222> (11)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 35 <221> característica-diversa

 - <222> (15)..(15)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo

10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>

15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa

20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)

25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 182

35 auuggcuguu agaaugcugu u 21
 <210> 183

- <211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
<220>
- 5 <223> Sintética
<220>
<221> característica-diversa
<222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
<221> característica-diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
<220>
- 15 <221> característica-diversa
<222> (1)..(1)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (2)..(2)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (3)..(3)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (5)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (10)..(10)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(13)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 183
 guauaggau gaauggagat t 21
 <210> 184
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 184
 ucuccauuca uuccuauacu u 21
- 20 <210> 185
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(6)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (12)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 185
 ccuccuauaa ugaagcaaat t 21
 <210> 186
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 20 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(11)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(19)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 186
 uuugcuucau uauaggaggu u 21
 <210> 187
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica-diversa
<222> (1)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (6)..(6)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica-diversa
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica-diversa
<222> (8)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (10)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (11)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (16)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 187
 cuccuauaaau gaagcaaaat t 21
 <210> 188
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(9)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(19)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 188
 uuuugcuuca uuauaggagu u 21
 <210> 189
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(6)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 189
 cucucuaacu aacaaauut t 21
 <210> 190
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 20 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(11)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 190
 aaauuguua guuagagagu u 21
- 20 <210> 191
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(4)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 191
 caagcagaag gagugcagct t 21
 <210> 192
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(18)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 192
 gcugcacucc uucugcuugu u 21
 <210> 193
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>

<221> característica-diversa

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-metilo

<220>

15 <221> característica-diversa

<222> (3)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica-diversa

20 <222> (7)..(7)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

<222> (8)..(9)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica-diversa

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-metilo

30 <220>

<221> característica-diversa

<222> (11)..(14)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

35 <221> característica-diversa

<222> (15)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 193
- 15 augagauaau agaauuugat t 21
 <210> 194
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(14)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 194
 35 ucaaaauucua uuaucucauu u 21
 <210> 195

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(11)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 195
 cgucaaagau aucaagguut t 21
 <210> 196
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(8)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(17)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 196
 aaccuugaua ucuuugacgu u 21
- 20 <210> 197
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(3)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(13)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 197
 gaauuacaga uaaugaugut t 21
- 20 <210> 198
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 198
- 35 acaucauuau cuguauuucu u 21
 <210> 199

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(5)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 199
- 35 caucagcag cuugcugcat t 21
 <210> 200

- <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 200
 ugcagcaagc ugcugaaugu u 21
 <210> 201
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica-diversa

<222> (2)..(2)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica-diversa

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

20 <222> (4)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica-diversa

<222> (6)..(6)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

<222> (7)..(7)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica-diversa

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica-diversa

<222> (9)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(12)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 201
 cacaaugcau uuagaucaat t 21
 <210> 202
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (5)..(7)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (8)..(10)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica-diversa
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica-diversa
<222> (12)..(12)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(13)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica-diversa
<222> (14)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica-diversa
<222> (15)..(16)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica-diversa
<222> (17)..(17)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica-diversa
<222> (18)..(18)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 202
 uugaucuaaa ugcaugugu u 21
 <210> 203
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(2)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica-diversa

<222> (3)..(3)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica-diversa

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

20 <222> (5)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica-diversa

<222> (6)..(7)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

<222> (8)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica-diversa

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica-diversa

<222> (12)..(12)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(16)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 203
 ccgugucaaa uacuuugut t 21
 <210> 204
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 204
- 15 aacaaaguau uugacacggu u 21
 <210> 205
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(2)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(3)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 205
 cauagaagcc aguauaggat t 21
 <210> 206
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(11)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(16)
- <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(17)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (18)..(18)
- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 206
 uccuauacug gcuucuaugu u 21
 <210> 207
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(17)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)

- <223> casquete abásico invertido
 <400> 207
 acaaagcaau cauuugauut t 21
 <210> 208
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 208
 aaucaaauga uugcuuuguu u 21
 <210> 209
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica-diversa

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica-diversa

<222> (2)..(4)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica-diversa

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

20 <222> (6)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica-diversa

<222> (7)..(8)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica-diversa

<222> (9)..(9)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica-diversa

<222> (10)..(11)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica-diversa

<222> (12)..(12)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (13)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 209
 caagugucau cacacugaat t 21
 <210> 210
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(6)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 210
 uucaguguga ugacacuugu u 21
- 20 <210> 211
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(9)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (15)..(15)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 211
 gucaucacac ugaauacat t 21
 <210> 212
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (5)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (6)..(8)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
- 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (14)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (19)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica-diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 212
 ugguaucag ugugaugacu u 21
- 20 <210> 213
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica-diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(10)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 213
 ucaucacacu gaauaccaat t 21
- 20 <210> 214
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (10)..(11)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (13)..(16)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (17)..(17)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (18)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 214
uugguauuca gugugaugau u 21
<210> 215
<211> 21
<212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (4)..(4)

- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (6)..(6)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (7)..(9)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (10)..(11)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(19)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (21)..(21)
- <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 215
- caguacaaau uagaggaat t 21
- <210> 216
- <211> 21
- <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>

- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(8)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (9)..(10)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(13)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (14)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (17)..(18)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (19)..(19)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 216
 uucccucuaa uuuguacugu u 21

20 <210> 217
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(6)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 217
 gaacuaaug gaaauacat t 21
 <210> 218
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(16)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(21)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 218
 ugguauuucc auuaaguucu u 21
 <210> 219

25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 219
 uugaucacaa guucagcuut t 21
 <210> 220
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 220
 35 aagcugaacu ugugaucuu u 21
 <210> 221

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 221
- 15 gagaaaucaa gauuaaucat t 21
 <210> 222
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 222
 ugauuaaucu ugauuucucu u 21
 <210> 223
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 223
- 15 cuuuguagac uacuuaaat t 21
 <210> 224
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (9)..(10)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (11)..(13)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (14)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (15)..(15)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (16)..(19)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 224
 uuuauguag ucuacaaagu u 21
 <210> 225
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 225
 cguugauaac ccaaauggau u 21
 <210> 226
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 226
 uccauuuggg uaucaacgu u 21
 <210> 227
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 227
- 35 gaagaugcgu gacauguauu u 21
 <210> 228

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 228
 15 auacauguca cgcaucuucu u 21
 <210> 229
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 229
 aguggaggua uucuucgaa u 21
 <210> 230
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 230
 uucgaagaau accuccacuu u 21
 20 <210> 231
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 231
 cauugaaccc aaauugauu u 21
 <210> 232
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 232
 aucaaaauug gguucaaugu u 21
 <210> 233
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (21)..(21)
- <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 233
- gcaauaacug uuugguauuu u 21
- <210> 234
- <211> 21
- <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <400> 234
- aauaccaaac aguauuugcu u 21
- <210> 235
- <211> 21
- 30 <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 235
- 15 cagucagcaa agacgucua u 21
 <210> 236
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 236
 uagacgucuu ugcugacugu u 21
 <210> 237
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 237
 gcaguacca cgucaccuau u 21
- 20 <210> 238
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 238
- 35 uaggugacgu gguacugcu u 21
 <210> 239

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 239
 gagacaccug ccugguauuu u 21
 <210> 240
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 240
 aauaccaggc aggugucucu u 21
 <210> 241
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 241
 gaaacaaggg cccuuuguau u 21
 <210> 242
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 242
 uacaaagggc ccuuguuucu u 21
 <210> 243
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <400> 243
 caaggagccc ggcugcgaau u 21
 <210> 244
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 244
 uucgcagccg ggcuccuugu u 21
 <210> 245
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 245
- 35 cggaagcug ggcagcuacu u 21
 <210> 246

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 246
 15 guagcugccc agcuuccgu u 21
 <210> 247
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 247
 ggacgaaagc caugguugcu u 21
 <210> 248
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 248
 gcaaccaugg cuuucguccu u 21
 20 <210> 249
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 249
 aagccauggu ugcuguuuu u 21
 <210> 250
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 250
 uaacaagcaa ccauggcuuu u 21
 <210> 251
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 251
 gauggaagau gugugacau u 21
 <210> 252
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 252
 augucacaca ucuuccau u 21
 <210> 253
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 253
- 15 gaugugugac auguauauau u 21
 <210> 254
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 254
 uauauacaug ucacacauu u 21
 <210> 255
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 255
 gacugggaug ccaagguaau u 21
- 20 <210> 256
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 256
- 35 uuaccuuggc auccagucu u 21
 <210> 257

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 257
 gccaguuug cugacauugu u 21
 <210> 258
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 258
 caaugucagc aaacugggcu u 21
 <210> 259
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 259
 uugcugacau ugaaccaau u 21
 <210> 260
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 260
 uuggguucau ugucagcaau u 21
 <210> 261
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 261
 ucgcaaccu caugaaguau u 21
 <210> 262
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 262

uacuucauga gggugcgau u 21

 - <210> 263
 - <211> 21
 - <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial

 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)

 - <223> casquete abásico invertido
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>

 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)
 - <223> casquete abásico invertido
 - <400> 263
- 35 cucaugaagu acaaccagcu u 21

 - <210> 264

- <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 264
- 15 gcugguagua cucaugagu u 21
 <210> 265
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

- <223> casquete abásico invertido
 <400> 265
 gugugaggu ugaacuaau u 21
 <210> 266
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 266
 uugagucaa cccucacacu u 21
- 20 <210> 267
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 267
 augcuacaag guacgcauu u 21
 <210> 268
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 268
 auugcguacc uuguagcauu u 21
 <210> 269
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 269
 aagguacgca auaacuguuu u 21
 <210> 270
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 270
 aacaguuuuu gcguacuuu u 21
 <210> 271
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 271
 15 ggugugaggg ugaacucau u 21
 <210> 272
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 272
 ugaguucaac ccucacaccu u 21
 <210> 273
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(15)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 273
 cguugauaac ccaaauggat t 21
 <210> 274
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(10)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<400> 274
- 15 uccauuuggg uuaucaacgu u 21
<210> 275
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(5)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (6)..(6)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (7)..(7)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(12)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (13)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (16)..(16)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 275
 gaagaugcgu gacauguaut t 21
 <210> 276
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 276
 auacauguca cgcaucuucu u 21

20 <210> 277
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 277
- 35 aguggaggua uucuucgaat t 21
 <210> 278

- <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 278
 uucgaagaau accuccacuu u 21

20 <210> 279
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 279
 caugaaccc aaauugaut t 21
 <210> 280
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 280
 35 aucaaaauug gguucaaugu u 21
 <210> 281

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 281

35 gcaauaacug uuugguauut t 21
 <210> 282

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(6)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (7)..(9)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(10)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (13)..(13)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(15)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (16)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (19)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (2)..(3)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <400> 282
- aauaccaaac aguuauugcu u 21
- <210> 283
- <211> 21
- 30 <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica_diversa

<222> (2)..(3)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica_diversa

<222> (4)..(5)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

20 <222> (6)..(7)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (8)..(8)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

<222> (9)..(13)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica_diversa

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica_diversa

<222> (15)..(15)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 283
 cagucagcaa agacgucuat t 21
- 20 <210> 284
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(11)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 284
 uagacgucuu ugcugacugu u 21
 <210> 285
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 285
- 15 gcaguaccca cgucaccuat t 21
 <210> 286
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (9)..(9)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (10)..(10)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (11)..(15)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (16)..(17)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (18)..(18)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (19)..(21)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 286
 uaggugacgu gguacugcu u 21
 <210> 287
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 287

35 gagacaccug ccugguauut t 21
 <210> 288

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(6)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (7)..(9)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(10)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (16)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 288
 aauaccaggc aggugucucu u 21
 <210> 289
 <211> 21
 <212> **DNA**
- 15 <213> **Secuencia artificial**
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(16)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 289
 gaaacaaggg cccuuuguat t 21
 <210> 290
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(9)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(13)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 290
 uacaaagggc ccuuguuucu u 21
 <210> 291
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 291
- 15 caaggagccc ggcugcgaat t 21
 <210> 292
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)

<223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 292
 uucgcagccg ggcuccuugu u 21
 <210> 293
 <211> 21
 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (13)..(13)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(15)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (16)..(17)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (21)..(21)
- <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 293
- cggaagcug ggcagcuact t 21
- <210> 294
- <211> 21
- <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>

- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(6)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (7)..(7)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (8)..(10)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(12)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (13)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (15)..(18)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (19)..(19)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 294
 guagcugccc agcuuccgu u 21
 <210> 295

25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(3)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(9)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (10)..(11)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(12)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (13)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(15)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (16)..(17)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 295

15 ggacgaaagc caugguugct t 21
 <210> 296
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilo

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (9)..(10)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (11)..(13)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (14)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (15)..(15)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (16)..(16)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (17)..(21)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 296
 gcaaccaugg cuuucguccu u 21
 <210> 297
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (8)..(9)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (10)..(11)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (12)..(12)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (13)..(15)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (16)..(16)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (17)..(18)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (19)..(19)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)

- <223> casquete abásico invertido
 <400> 297
 aagccauggu ugcuuuuat t 21
 <210> 298
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(10)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 298
 uaacaagcaa ccauggcuuu u 21

20 <210> 299
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 299
 gauggaagau gugugacaut t 21
- 20 <210> 300
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<400> 300
- 15 augucacaca ucuuccaucu u 21
<210> 301
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (3)..(3)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 301
- 35 gaugugac auguauuat t 21
 <210> 302

- <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
<220>
- 5 <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(4)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (6)..(6)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(7)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (8)..(8)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (10)..(10)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (11)..(12)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(15)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 302
 35 uauauacaug ucacacaucu u 21
 <210> 303

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(8)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(16)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 303
 gacugggaug ccaagguaat t 21
 <210> 304
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 304
 uuaccuuggc auccagucu u 21
 <210> 305
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido

 - <400> 305
 - gcccaguuug cugacauugt t 21
 - <210> 306
 - <211> 21
- 10 <212> ARN

 - <213> Secuencia artificial
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
- 15 <221> característica_diversa

 - <222> (4)..(4)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (6)..(7)
- 25 <223> 2'-O-metilo

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (8)..(9)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>

 - <221> característica_diversa
 - <222> (10)..(10)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
- 35 <221> característica_diversa

 - <222> (11)..(14)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 306
 caaugucagc aaacugggcu u 21
 <210> 307
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 307
 uugcugacau ugaaccaat t 21
 <210> 308
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (9)..(10)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(12)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (14)..(16)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (17)..(17)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (18)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 308
- 15 uuggguuca u gucagcaau u 21
 <210> 309
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(17)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 309
 ucgcaaccu caugaaguat t 21
 <210> 310
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

10 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

<223> enlace de fosforotioato
 <220>

<221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)

20 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

<221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)

25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

<221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato

30 <400> 310
 uacuucauga gggguugcgau u 21
 <210> 311
 <211> 21
 <212> DNA

35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(9)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 311
 cucaugaagu acaaccagct t 21
 <210> 312
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 312
 gcugguugua cuucaugagu u 21
- 20 <210> 313
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido

 - <400> 313
 - gugugaggu ugaacucaat t 21
 - <210> 314
 - <211> 21
- 10 <212> ARN

 - <213> Secuencia artificial
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
- 15 <221> característica_diversa

 - <222> (4)..(5)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(8)

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (9)..(10)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (11)..(13)
 - <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>

 - <221> característica_diversa
 - <222> (14)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 35 <221> característica_diversa

 - <222> (15)..(15)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 314
 35 uugaguuaa cccucacacu u 21
 <210> 315

- <211> 21
 <212> **DNA**
 <213> **Secuencia artificial**
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido

 - <400> 315
 - augcuacaag guacgcaaut t 21
 - <210> 316
 - <211> 21
- 10 <212> ARN

 - <213> Secuencia artificial
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
- 15 <221> característica_diversa

 - <222> (4)..(4)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (7)..(7)
 - <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>

 - <221> característica_diversa
 - <222> (8)..(8)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 35 <221> característica_diversa

 - <222> (9)..(12)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(16)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 316
 35 auugcguacc uuguagcauu u 21
 <210> 317

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 317

35 aagguacgca auaacuguut t 21
 <210> 318

- <211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
<220>
- 5 <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(5)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (6)..(7)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (8)..(8)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (11)..(11)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (13)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (16)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 318
 aacaguauuu gcuaccuuu u 21

20 <210> 319
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(15)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 319
 ggugugaggg uugaacucat t 21
 <210> 320
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 320
 ugaguucaac ccucacaccu u 21
 <210> 321
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 321
 15 ugaaggcugg guaccuuugu u 21
 <210> 322
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 322
 caaagguacc cagccuucu u 21
 <210> 323
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 323
 aucugucauc aaauugaguu u 21
- 20 <210> 324
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 324
- 35 acucauuug augacagauu u 21
 <210> 325

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 325
 ucugucauca aauugaguau u 21
 <210> 326
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <400> 326
 uacucauuu gaugacagau u 21
 <210> 327
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 327
 cugucaucau auugaguauu u 21
 <210> 328
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 328
 auacucaauu ugaugacagu u 21
 <210> 329
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 329
 gucaucaauu ugaguauuu u 21
 <210> 330
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 330
 uauuacuaa uuugaugacu u 21
 <210> 331
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 331
- 35 uacuaaaauu gagauuuauu u 21
 <210> 332

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 332
 15 auaauacuca auuugaugau u 21
 <210> 333
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 333
 uggagacuuc aauugccau u 21
 <210> 334
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 334
 uggcaauug aagucuccau u 21
 20 <210> 335
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 335
 acaacagacu uuaauguaau u 21
 <210> 336
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 336
 uuacauuaaa gucuguuguu u 21
 <210> 337
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 337
 uggaugaagg cugguaccu u 21
 <210> 338
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 338
 gguaccaggc cuucauccu u 21
 <210> 339
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 339
- 15 ggaugaaggc ugguaccuu u 21
 <210> 340
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 340
 agguaccag ccuauccu u 21
 <210> 341
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 341
 gaugaaggcu gguaccuuu u 21
 20 <210> 342
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 342
 35 aagguacca gccucaucu u 21
 <210> 343

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 343
 augaaggcug gguaccuuuu u 21
 <210> 344
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <400> 344
 aaagguaccc agccuucuu u 21
 <210> 345
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 345
 aaggcugggu accuuuggau u 21
 <210> 346
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 346
 uccaaaggua cccagccuuu u 21
 <210> 347
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 347
 ggcuggguac cuuuggaaau u 21
 <210> 348
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 348
 uuuccaaagg uaccagccu u 21
 <210> 349
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 349
- 35 cuggguaccu uuggaaacau u 21
 <210> 350

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 350
 15 uguuuccaaa gguaccag u 21
 <210> 351
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 351
 gcagaccacu cccugaaguu u 21
 <210> 352
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 352
 acuucagga guggucugcu u 21
 20 <210> 353
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 353
 ccugaaguga cggaugaguu u 21
 <210> 354
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 354
 acucauccgu cacuucaggu u 21
 <210> 355
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 355
 aaaucauggu gaaauaaaau u 21
 <210> 356
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 356
 uuuuuuuuca ccauguuuu u 21
 <210> 357
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

<223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 357
 15 ugcaauuuuu gguuaccuau u 21
 <210> 358
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 358
 uagguuacca uuuuugcau u 21
 <210> 359
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 359
 gcaaauaug guaaccuac u 21
 20 <210> 360
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 360
 35 guagguuacc auuauuugcu u 21
 <210> 361

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 361
 auaaugguaa ccuacuguuu u 21
 <210> 362
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 362
 aacaguaggu uaccuuauu u 21
 <210> 363
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 363
 gguaacuac uguuaaggau u 21
 <210> 364
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 364
 uccuuaacag uagguuaccu u 21
 <210> 365
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 365
 aaguacuaga aggacaugcu u 21
 <210> 366
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 366
 gcauguccuu cuaguacuuu u 21
 <210> 367
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 367
- 35 aaggaagagg acaguucuu u 21
 <210> 368

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 368
 15 ugaaacuguc cucuuccuu u 21
 <210> 369
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido
 <400> 369
 ggaggacaag auuugaugau u 21
 <210> 370
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 370
 ucaucaaauuc uuguccuccu u 21
 20 <210> 371
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 371
 cagagaagaa cccgcaucau u 21
 <210> 372
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 372
 ugaugcgggu ucuucucugu u 21
 <210> 373
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 373
 gagaagaacc cgcaucaaa u 21
 <210> 374
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 374
 uuugaugcgg guucuucucu u 21
 <210> 375
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica_diversa

<222> (2)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica_diversa

<222> (7)..(8)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

20 <222> (9)..(11)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (12)..(12)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

<222> (13)..(13)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica_diversa

<222> (14)..(18)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica_diversa

<222> (19)..(19)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <400> 375
 ugaaggcugg guaccuuugt t 21
 <210> 376
 <211> 21
 <212> ARN
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 376
 caaagguacc cagccuau u 21
 <210> 377
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 377
 aucugucauc aaauugagut t 21
 <210> 378
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (7)..(9)
- 5

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (10)..(11)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (12)..(12)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (13)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (15)..(15)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (16)..(18)
- 25

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (19)..(21)
 - <223> 2'-O-metilo
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 378
 acucauuug augacagau u 21
 <210> 379
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

- <223> casquete abásico invertido
 <400> 379
 ucugucauca aauugaguat t 21
 <210> 380
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 380
 uacucaauuu gaugacagau u 21
 <210> 381
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(2)

<223> 2'-O-metilo

10 <220>

<221> característica_diversa

<222> (3)..(3)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

15 <221> característica_diversa

<222> (4)..(5)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

20 <222> (6)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (7)..(8)

25 <223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

<222> (9)..(11)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

30 <220>

<221> característica_diversa

<222> (12)..(13)

<223> 2'-O-metilo

<220>

35 <221> característica_diversa

<222> (14)..(16)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 381
 cugucaucaaa auugaguaut t 21
 <210> 382
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(8)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (9)..(11)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(16)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (18)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
<223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 382
 auacucaauu ugaugacagu u 21
 <210> 383
 5 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 383
 35 gucaucaaau ugaguauuat t 21
 <210> 384

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(5)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (6)..(8)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(10)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(15)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (16)..(16)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (17)..(18)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 384
 uaaauacucua uuugaugacu u 21
 <210> 385
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
- 5 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(3)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(5)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (6)..(8)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (11)..(13)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (16)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 385
 ucaucaaaau gaguuuaut t 21
- 20 <210> 386
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 386
auaaucuca auuugaugau u 21
<210> 387
<211> 21
<212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(6)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (7)..(10)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 387
 uggagacuuc aauugccat t 21
 <210> 388
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(7)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (8)..(9)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (10)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(18)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (19)..(19)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 388
uggcaauug aagucuccau u 21
<210> 389
<211> 21
<212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (3)..(4)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 389
 acaacagacu uuaauguaat t 21
 <210> 390
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 390
 uggaugaagg cuggguacct t 21
 <210> 391
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (5)..(7)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (8)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (10)..(13)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (14)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (16)..(18)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (19)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<400> 391
- 15 gguaccagc cuucauccau u 21
<210> 392
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(3)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (4)..(4)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 392
- 35 ggaugaaggc ugguaccut t 21
 <210> 393

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(4)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (5)..(5)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (6)..(8)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(10)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (15)..(15)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (16)..(16)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 393
 agguaccag ccuuccu u 21
 <210> 394
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(8)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (9)..(10)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(13)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(14)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (16)..(19)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 394
 gaugaaggcu gguaccuut t 21
 <210> 395
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 395
 35 aagguacca gccucaucu u 21
 <210> 396

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(7)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 396
 augaaggcug gguaccuut t 21
- 20 <210> 397
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (8)..(10)
- 5

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (11)..(12)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (13)..(13)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (14)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (15)..(17)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (18)..(18)
- 25

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (19)..(21)
 - <223> 2'-O-metilo
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <400> 397
 aaagguaccc agccuucuu u 21
 <210> 398
 <211> 21
 <212> DNA
- 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 398
 aaggcugggu accuuuggat t 21
 <210> 399
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(8)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (16)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

<223> enlace de fosforotioato
 <400> 399
 uccaaggua cccagccuuu u 21
 <210> 400
 5 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(14)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 400
 ggcuggguac cuuuggaaat t 21
- 20 <210> 401
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (12)..(12)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (13)..(13)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (14)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (15)..(15)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (16)..(17)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (18)..(21)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (3)..(4)

<223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 401
 uuuccaaagg uaccagccu u 21
 <210> 402
 <211> 21
 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(12)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 402
 cuggguaccu uuggaaacat t 21
 <210> 403
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (8)..(12)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (15)..(17)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (18)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
<223> enlace de fosforotioato
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 403
 uguuuccaaa gguaccagu u 21
 <210> 404
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 404
 gcagaccacu cccugaagut t 21
 <210> 405
 <211> 21
- 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (6)..(11)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (12)..(12)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (13)..(14)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (15)..(17)
 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (18)..(18)
 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (19)..(21)
- 25

 - <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
- 30

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 405
 acuucagggg guggucugcu u 21
 <210> 406
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(10)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 406
 ccugaaguga cggaugagut t 21
 <210> 407
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (17)..(19)
- 5

 - <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
 - <223> 2'-O-metilo
- 10

 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(2)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
- 15

 - <221> característica_diversa
 - <222> (2)..(3)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica_diversa
- 20

 - <222> (3)..(4)
 - <223> enlace de fosforotioato
 - <220>
 - <221> característica_diversa
 - <222> (20)..(21)
- 25

 - <223> enlace de fosforotioato
 - <400> 407
 - acucauccgu cacuucaggu u 21
 - <210> 408
 - <211> 21
- 30

 - <212> DNA
 - <213> Secuencia artificial
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <220>
- 35

 - <221> característica_diversa
 - <222> (1)..(19)

- <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(19)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 408
- 15 aaaucauggu gaaauaaaat t 21
 <210> 409
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <400> 409
 uuuuuuuuca ccaugauuuu u 21
 <210> 410
 <211> 21
 <212> DNA
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(12)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 30 <400> 410
 ugcaaaauau gguaccuat t 21
 <210> 411
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (4)..(4)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (5)..(6)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (7)..(7)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (8)..(9)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (10)..(10)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (11)..(12)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (13)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(16)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (17)..(17)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (19)..(19)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (2)..(3)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (3)..(4)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- <223> enlace de fosforotioato
- 30 <400> 411
- uagguuacca uuuuugcau u 21
- <210> 412
- <211> 21
- <212> DNA
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 5 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (12)..(12)
- 5 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (13)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (15)..(17)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (21)..(21)
- <223> casquete abásico invertido
- 30 <400> 412
- gcaaauaug guaaccuact t 21
- <210> 413
- <211> 21
- <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>

- <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (6)..(7)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (8)..(8)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (9)..(10)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (11)..(11)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (12)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (14)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (15)..(17)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (18)..(18)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 413
 guagguuacc auuauuugcu u 21
 <210> 414
- 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)

- <223> casquete abásico invertido
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(1)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (2)..(2)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (3)..(4)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (5)..(5)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(7)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (8)..(8)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (9)..(10)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (11)..(13)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (14)..(14)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 414
 auaaugguaa ccuacugut t 21
 <210> 415
- 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (14)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(17)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
<220>
<221> característica_diversa
<222> (3)..(4)
<223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> enlace de fosforotioato
<400> 415
- 15 aacaguaggu uaccuuuuu u 21
<210> 416
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(2)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (3)..(3)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

- <223> casquete abásico invertido
 <400> 416
 gguaacuac uguuaaggat t 21
 <210> 417
- 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(10)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 25 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 417
 uccuuaacag uagguuaccu u 21
 <210> 418
 <211> 21
- 30 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)

<223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(1)

5 <223> casquete abásico invertido

<220>

<221> característica_diversa

<222> (1)..(3)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>

<221> característica_diversa

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-metilo

<220>

15 <221> característica_diversa

<222> (5)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

20 <222> (6)..(7)

<223> 2'-O-metilo

<220>

<221> característica_diversa

<222> (8)..(14)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

<221> característica_diversa

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-metilo

30 <220>

<221> característica_diversa

<222> (16)..(16)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro

<220>

35 <221> característica_diversa

<222> (17)..(17)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 418
 aaguacuaga aggacaugct t 21
- 20 <210> 419
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(12)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (1)..(2)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 25 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 419
 35 gcauguccuu cuaguacuuu u 21
 <210> 420

- <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
- 5 <223> casquete abásico invertido
 <400> 420
 aaggaagagg acaguuucat t 21
 <210> 421
 <211> 21
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (6)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 421
 ugaaacuguc cucuuccuuu u 21

20 <210> 422
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(6)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa

20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 422

35 ggaggacaag auuugaugat t 21
 <210> 423

- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 5 <223> Sintética
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (4)..(5)
- <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (6)..(8)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- 15 <221> característica_diversa
- <222> (9)..(12)
- <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- 20 <222> (13)..(14)
- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (15)..(21)
- 25 <223> 2'-O-metilo
- <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (1)..(2)
- <223> enlace de fosforotioato
- 30 <220>
- <221> característica_diversa
- <222> (2)..(3)
- <223> enlace de fosforotioato
- <220>
- 35 <221> característica_diversa
- <222> (3)..(4)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 423
 ucaucaaauc uuguccuccu u 21
 <210> 424
 <211> 21
- 10 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 25 <223> casquete abásico invertido
 <400> 424
 cagagaagaa cccgcaucat t 21
 <210> 425
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (5)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (7)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 15 <221> característica_diversa
<222> (10)..(13)
<223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
- 20 <222> (14)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (15)..(18)
- 25 <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (19)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (1)..(2)

- <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
- 5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 425
- 15 ugaugcggggu ucuucucugu u 21
 <210> 426
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)

5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)

10 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)

15 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(16)

20 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)

25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)

30 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> casquete abásico invertido

<400> 426
 gagaagaacc cgcaucaaat t 21
 <210> 427
 <211> 21
 <212> ARN

35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(13)
- 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

<223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)

5 <223> enlace de fosforotioato
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(4)
 <223> enlace de fosforotioato

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(21)
 <223> enlace de fosforotioato
 <400> 427

15 uuugaugcgg guucuucucu u 21
 <210> 428
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 428
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 429

25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética

30 <400> 429
 uugauguguu uagucgcuau u 21
 <210> 430
 <211> 21
 <212> ARN

35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <400> 430
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 431
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <400> 431
 uugauguguu uagucgcau u 21
 <210> 432
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <400> 432
 uagcgacuaa acacaucau u 21
 <210> 433
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 433
 uugauguguu uagucgcuau u 21
 20 <210> 434
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <400> 434
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 435
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <400> 435
 uugauguguu uagucgcauu u 21
 <210> 436
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 436
 uugauguguu uagucgcuau u 21
 <210> 437
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <400> 437
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 438
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(19)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 438
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 439
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 439
 uugauguguu uagucgcau u 21
 <210> 440
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 440
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 441
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <400> 441
 uugauguguu uagucgcau u 21
 <210> 442
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 442
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 <210> 443
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 443
 uugauguguu uagucgcua u 21
 <210> 444
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(11)
 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 444
 35 uugauguguu uagucgcua u 21
 <210> 445

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 445
 uagcgacuaa acacaucaau u 21
 20 <210> 446
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 446
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 447
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 447
 35 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 448

<211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 448
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 20 <210> 449
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <400> 449
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 450
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)

<223> 2'-O-metilo
 <400> 450
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 451
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 451
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 20 <210> 452
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <400> 452
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 453
 <211> 21
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <400> 453
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 454
 <211> 21
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)

5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-O-metilo

10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>

15 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 454
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21

20 <210> 455
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-metilo

30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>

35 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)

<223> 2'-O-metilo
 <400> 455
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 456
 5 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 456
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 457
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(9)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 457
- 15 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 458
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(19)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 458
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 459
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 459
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 460
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)

- <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 460
- 15 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 461
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
- 25 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
- 30 <400> 461
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 462
 <211> 21
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(13)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 462
 aaaucgcuga uuuguguagu u 21
 <210> 463
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)

<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <400> 463
 cuacacaaau cagcgauuuu u 21
 <210> 464
 <211> 23
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 464
 15 auugguauuc agugugauga cac 23
 <210> 465
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 465
 gucaucacac ugaauaccaa u 21
 <210> 466
 25 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)

- <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 466
 auugguauuc agugugauga cac 23
- 20 <210> 467
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 25 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-metilo
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(9)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (13)..(14)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (19)..(20)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 467
 15 gucaucacac ugaauaccaa u 21
 <210> 468
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(1)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <400> 468
 gucaucacac ugaauaccaa u 21
 <210> 469
 <211> 23
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

- <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(5)
- 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 15 <221> característica_diversa
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
- 20 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 469
 auugguauuc aguguga cac 23
 <210> 470
- 25 <211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
- 35 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)

<223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (23)..(23)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <400> 470
 auugguauuc agugugauga cac 23
 <210> 471
 <211> 21
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(8)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 471
 35 gucaucacac ugaauaccaa u 21
 <210> 472

<211> 23
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(3)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (8)..(9)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 25 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-metilo
 30 <400> 472
 auugguauuc aguguga cac 23
 <210> 473
 <211> 21
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (2)..(2)
 5 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-metilo
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 15 <221> característica_diversa
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-metilo
 <220>
 <221> característica_diversa
 20 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-metilo
 <400> 473
 gucaucacac ugaauaccaa u 21
 <210> 474
 25 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 35 <221> característica_diversa
 <222> (4)..(11)

- <223> 2'-O-metilo
<220>
<221> característica_diversa
<222> (12)..(13)
- 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
<221> característica_diversa
<222> (14)..(16)
<223> 2'-O-metilo
- 10 <220>
<221> característica_diversa
<222> (20)..(21)
<223> 2'-O-metilo
<400> 474
- 15 ccugaagaga guaaaaagau u 21
<210> 475
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Sintética
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(19)
- 25 <223> ribonucleótido no modificado o modificado según se describe para esta secuencia
<220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(1)
<223> casquete abásico invertido
- 30 <220>
<221> característica_diversa
<222> (1)..(6)
<223> 2'-desoxi-2'-fluoro
<220>
- 35 <221> característica_diversa
<222> (7)..(8)

<223> 2'-desoxi
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (9)..(16)
 5 <223> 2'-desoxi-2'-fluoro
 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (17)..(19)
 <223> 2'-desoxi
 10 <220>
 <221> característica_diversa
 <222> (21)..(21)
 <223> casquete abásico invertido
 <400> 475
 15 uuuuuuacu cucuucaggt t 21
 <210> 476
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 476
 uuucaauugu augugagag 19
 <210> 477
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 477
 auggauuccu ucaggacug 19
 <210> 478
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 478
 uuacuuugac agucauacc 19
 <210> 479
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 479
 uuaagagaag ccuucugg 19
 <210> 480
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 480
 uuugggacga augaugcc 19
 20 <210> 481
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 481
 uuagaauagu ugaggaagc 19
 <210> 482
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 482
 35 auuggcuguu agaaugcug 19
 <210> 483

- <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <400> 483
 ucuccauuca uuccuauac 19
 <210> 484
 <211> 19
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 484
- 15 uuugcuucau uauaggagg 19
 <210> 485
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 485
 uuuugcuuca uuauaggag 19
 <210> 486
- 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <400> 486
 aaauuuguua guuagagag 19
 <210> 487
 <211> 19
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 487
 gcugcacucc uucugcuug 19
 <210> 488
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 488
 ucaaaauucia uuaucucau 19
 <210> 489
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 489
 aaccuugaua ucuugacg 19
 20 <210> 490
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 490
 acaucauuau cuguaauuc 19
 <210> 491
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 491
 35 ugcagcaagc ugcugaaug 19
 <210> 492

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 492
 uugaucuaaa ugcauugug 19
 <210> 493
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 493
 15 aacaaaguau uugacacgg 19
 <210> 494
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 494
 uccuauacug gcuucuaug 19
 <210> 495
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 495
 aaucaaauga uugcuuugu 19
 <210> 496
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 496
 uucaguguga ugacacuug 19
 <210> 497
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 497
 uggauucag ugugaugac 19
 <210> 498
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 498
 uugguauuca gugugauga 19
 20 <210> 499
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 499
 uucccucuaa uuuguacug 19
 <210> 500
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 500
 35 uggauuuucc auuaaguuc 19
 <210> 501

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 501
 aagcugaacu ugugaucaa 19
 <210> 502
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 502
 15 ugauuaaacu ugauuucuc 19
 <210> 503
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 503
 uuuauaguag ucuacaaag 19
 <210> 504
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 504
 uccauuuggg uuaucaacg 19
 <210> 505
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 505
 auacauguca cgcaucuuc 19
 <210> 506
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 506
 uucgaagaau accuccacu 19
 <210> 507
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 507
 aucaaaauug gguucaaug 19
 20 <210> 508
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 508
 aauaccaaac aguuauugc 19
 <210> 509
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 509
 35 uagacgucuu ugcugacug 19
 <210> 510

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 510
 uaggugacgu gguacugc 19
 <210> 511
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 511
 15 aauaccaggc aggugucuc 19
 <210> 512
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 512
 uacaaagggc ccuuguuuc 19
 <210> 513
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 513
 uucgcagccg ggcuccuug 19
 <210> 514
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 514
 guagcugccc agcuuccg 19
 <210> 515
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 515
 gcaaccaugg cuuucgucc 19
 <210> 516
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 516
 uaacaagcaa ccauggcuu 19
 20 <210> 517
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 517
 augucacaca ucuuccauc 19
 <210> 518
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 518
 35 uauauacaug ucacacauc 19
 <210> 519

- <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <400> 519
 uuaccuuggc aucccaguc 19
 <210> 520
 <211> 19
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 520
- 15 caaugucagc aaacugggc 19
 <210> 521
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 521
 uuggguuca ugcagcaa 19
 <210> 522
- 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <400> 522
 uacuucauga gggugcga 19
 <210> 523
 <211> 19
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 523
 gcugguugua cuucaugag 19
 <210> 524
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 524
 uugaguuca cccucacac 19
 <210> 525
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 525
 auugcguacc uuguagcau 19
 20 <210> 526
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 526
 aacaguauu gcguaccuu 19
 <210> 527
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 527
 35 ugaguucaac ccucacacc 19
 <210> 528

- <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 5 <223> Sintética
 <400> 528
 caaagguacc cagccuca 19
 <210> 529
 <211> 19
- 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 529
- 15 acucauuug augacagau 19
 <210> 530
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 530
 uacucauuu gaugacaga 19
 <210> 531
- 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
- 30 <400> 531
 auacucauu ugaugacag 19
 <210> 532
 <211> 19
 <212> ARN
- 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 532
 uaauacucuaa uuugaugac 19
 <210> 533
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 533
 auaauacuca auuugauga 19
 <210> 534
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 534
 uggcaauug aagucucca 19
 20 <210> 535
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 535
 gguaccagc cuucaucca 19
 <210> 536
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 536
 35 agguaccag ccuucca 19
 <210> 537

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 537
 aagguaccca gccuucac 19
 <210> 538
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 538
 15 aaagguaccc agccuucac 19
 <210> 539
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 539
 uccaaaggua cccagccuu 19
 <210> 540
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 540
 uuuccaaagg uaccagcc 19
 <210> 541
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 541
 uuuuucaaaa gguaccag 19
 <210> 542
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 542
 acuucagga guggucgc 19
 <210> 543
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 543
 acucauccgu cacuucagg 19
 20 <210> 544
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 544
 uuuuuuuca ccaugauuu 19
 <210> 545
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 545
 35 uagguuacca uuauugca 19
 <210> 546

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Sintética
 <400> 546
 guagguuacc auuauuugc 19
 <210> 547
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 547
 15 aacaguaggu uaccuuau 19
 <210> 548
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 548
 uccuuacag uagguuacc 19
 <210> 549
 25 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 549
 gcauguccuu cuaguacuu 19
 <210> 550
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética
 <400> 550
 ugaaacuguc cucuuccuu 19
 <210> 551
 5 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <400> 551
 ucaucaaauuc uuguccucc 19
 <210> 552
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 552
 ugaugcgggu ucuucucug 19
 20 <210> 553
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 553
 uuugaugcgg guucuucuc 19
 <210> 554
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 554
 35 aaaucgcuga uuuguguag 19
 <210> 555

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Sintética

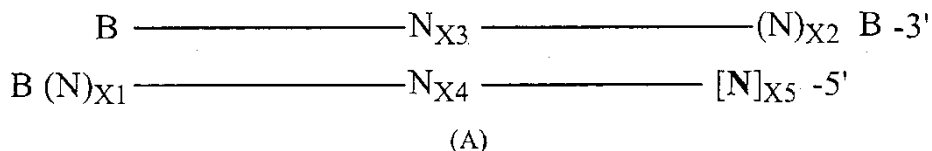
<400> 555

agaaaauuga gagaagucc 19

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

l) una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria que inhibe la expresión de un gen diana a través de interferencia de ARN, que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la fórmula (A):



en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante; cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un no nucleótido; cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente; (N) representa nucleótidos de prolongación, cada uno de estos está independientemente no modificado o químicamente modificado; [N] representa nucleótidos en el extremo 5' de la cadena no codificante; X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 12 a 27; y X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30; y en la que

(a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-O-metilo;

(b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-fluoro;

(c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-O-metilo;

(d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-fluoro;

(e) el o los nucleótidos en la posición [N] son cualquier combinación de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-fluoro; y

(f) el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante de dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro;

y

II) un lípido catiónico que comprende (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocosa-13,16-dien-1-amina.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que:

(a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-O-metilo;

(b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro;

(c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-O-metilo; y

(d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-desoxi-2'-fluoro.

3. La composición según la reivindicación 1, en la que X5 es 3.

4. La composición según la reivindicación 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:

a. cada N1, N2 y N3 es un ribonucleótido; o

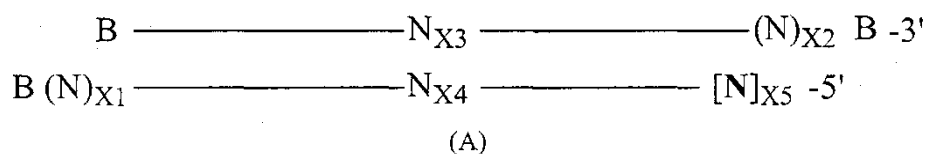
b. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o

c. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o

d. cada N1, N2 y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y

e. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.

5. La composición según la reivindicación 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; y
 - cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 5 6. La composición según la reivindicación 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; y
 - cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
- 10 7. La composición según la reivindicación 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; y
 - cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
8. La composición según la reivindicación 3, en la que los tres nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que:
- 15 a. N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; y
 - b. cualquiera de N1, N2 o N3 comprende opcionalmente un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
9. La composición según la reivindicación 1, en la que X1 es 2 y X2 es 2.
10. La composición según la reivindicación 1, en la que X5 es 3, X1 es 2 y X2 es 2.
- 20 11. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye una o más sustituciones básicas universales.
12. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye una o más sustituciones LNA.
- 25 13. La composición según la reivindicación 1, en la que uno o más nucleótidos de prolongación de dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria son un nucleótido 2'-O-metilo.
14. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria incluye al menos un enlace entre nucleótidos de fosforotioato.
15. La composición según la reivindicación 1, en la que X5 = 3; cada X1 y X2 = 1 o 2; X3 = 18, 19, 20, 21, 22 o 24, y X4 = 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23.
- 30 16. La composición según la reivindicación 1, en la que X5 = 3; cada X1 y X2 = 2; X3 = 19 y X4 = 16.
17. Una molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria que inhibe la expresión de un gen diana a través de interferencia por ARN, que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante y comprende la fórmula (A):



- 35 en la que, la cadena superior es la cadena codificante y la cadena inferior es la cadena no codificante de la molécula de ácido nucleico bicatenaria; en la que la cadena no codificante comprende una secuencia que tiene al menos 15 nucleótidos que son complementarios a una secuencia de ARN diana codificada por el gen diana y la cadena codificante comprende una secuencia que es complementaria a la cadena no codificante; cada N es independientemente un nucleótido que no está modificado o está químicamente modificado o es opcionalmente un
- 40 no nucleótido; cada B es independientemente un casquete terminal que está presente o ausente; (N) representa nucleótidos de prolongación, cada uno de estos está independientemente no modificado o químicamente modificado; [N] representa nucleótidos en el extremo 5' de la cadena no codificante; X1 y X2 son

independientemente números enteros de 0 a 4; X3 es un número entero de 15 a 30; X4 es un número entero de 12 a 27; y X5 es un número entero de 1-6, siempre que la suma de X4 y X5 sea un número entero de 15-30; y en la que

- (a) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (b) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X4} son nucleótidos 2'-fluoro;
- 5 (c) todos los nucleótidos de pirimidina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-O-metilo;
- (d) todos los nucleótidos de purina en las posiciones N_{X3} son nucleótidos 2'-fluoro;
- (e) el o los nucleótidos en la posición [N] son cualquier combinación de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-fluoro;
- 10 (f) el nucleótido en la posición 14 desde el extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro independientemente de si es de purina o pirimidina; y
- (g) los nucleótidos [N] de la fórmula (A) se representan como 5'-[N1, N2, N3]-3', en los que
 - i) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi; o
 - ii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro; o
 - 15 iii) N1 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un 2'-desoxinucleótido; o
 - iv) N1 es un nucleótido 2'-desoxi, N2 es un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro y N3 es un nucleótido 2'-O-metilo; o
 - v) N1, N2 y N3 son todos ribonucleótidos que tienen enlaces entre nucleótidos de fosforotioato.
- 18. Un polímero que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según la reivindicación 17.
- 20 19. Un compuesto que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según la reivindicación 17 acoplada covalentemente a un ligando.
- 20. Una composición de nanopartícula lipídica que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según la reivindicación 17.
- 21. La composición de nanopartícula lipídica según la reivindicación 20, que comprende, además:
- 25 (a) (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonyldocosa-13,16-dien-1-amina;
- (b) colesterol;
- (c) DSPC; y
- (d) PEG-DMG.
- 30 22. La composición de nanopartícula lipídica según la reivindicación 21, en la que la (13Z,16Z)-N,N-dimethyl-3-nonyldocosa-13,16-dien-1-amina, el colesterol, el DSPC y el PEG-DMG tienen una relación molar de 50:30:10:2, respectivamente.
- 23. Una composición que comprende la molécula de ácido nucleico de interferencia corto (ANic) bicatenaria según la reivindicación 17 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 24. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 23 para su uso en tratamiento.

Figura 1

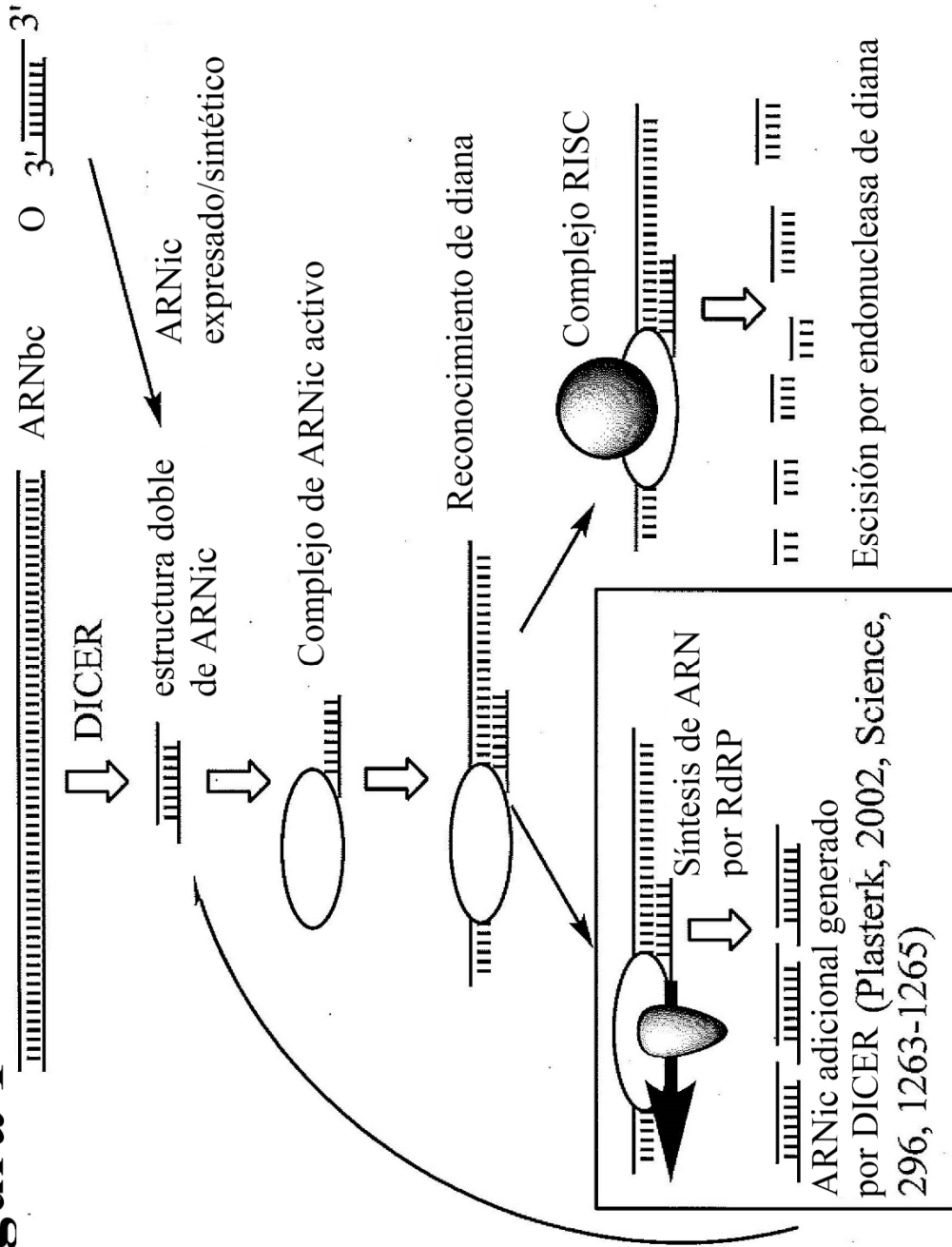
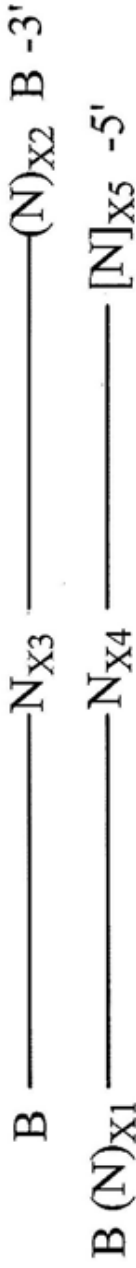


Figura 2A



N = Nucleótido (opcionalmente no nucleótido)

X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4

X3 es un número entero de 15 a 30

X4 es un número entero de 12 a 27

X5 es un número entero de 0 a 6, la suma de X4 y X5 es 15-30

Cada (N) es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F, 2'-desoxi o LNA cualquier combinación de estos

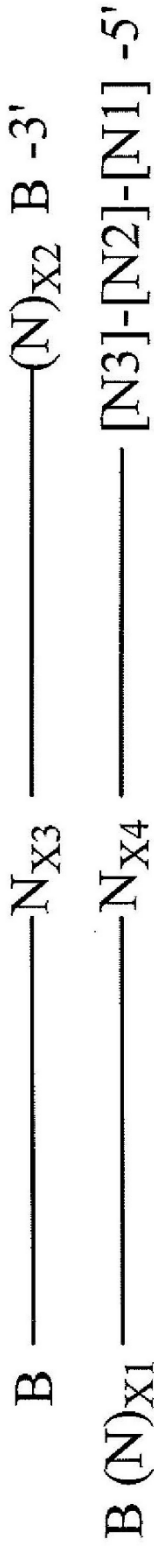
Cada N es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F, ribo- o 2'-desoxi o cualquier combinación de estos

Cada [N] es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F o 2'-H o cualquier combinación de estos

B = un CAS opcional

Fosforotioatos opcionales, p. ej., entre los nucleótidos (N),(N); N,N; (N),N; N,[N]; o [N],[N]

Figura 2B



N= Nucleótido (opcionalmente no nucleótido)

X1 y X2 son independientemente números enteros de 0 a 4

X3 es un número entero de 15 a 30

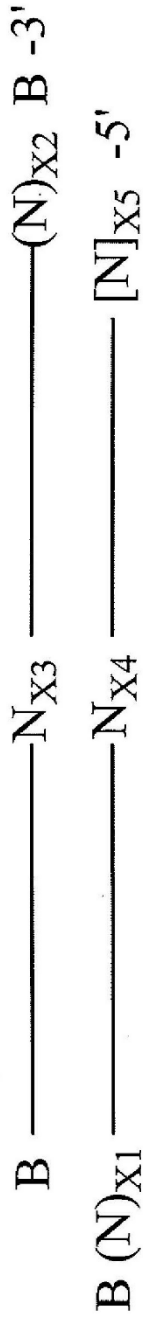
X4 es un número entero de 12 a 27

Cada (N) es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F, 2'-desoxi o LNA o cualquier combinación de estos
 Cada N es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F, ribo- o 2'-desoxi o cualquier combinación de estos
 Cada [N1], [N2], [N3] es independientemente un nucleótido 2'-OMe, 2'-F o 2'-H o cualquier combinación de estos

B = un CAS opcional

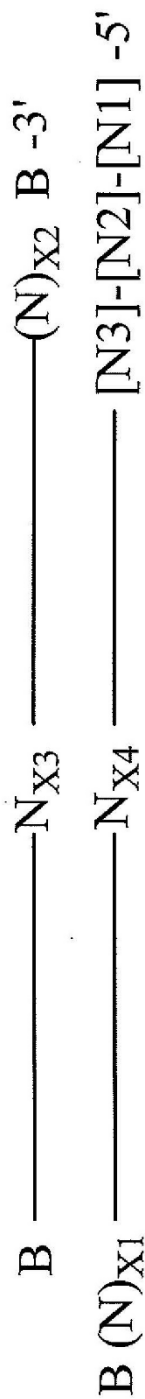
Fosforotioatos opcionales, p. ej., entre los nucleótidos (N), (N); N, N; o (N), N;

Figura 3



N_{X3} Y/R	N_{X4} Y/R	$[N]_{X5}$ Y/R
(5+) 2'-F/OH PS opcional	(5+) 2'-F/OH PS opcional	2'-OH/OH o
(5+) 2'-OMe/OH PS opcional	(5+) 2'-OMe/OH PS opcional	2'-OMe/OH o
(5+) 2'-F/H PS opcional	(5+) 2'-F/OMe PS opcional	2'-F/OH +
(5+) 2'-OMe/F PS opcional	(5+) 2'-F/OMe PS opcional;	PS opcional
$(N)_{X1} = 2'-OMe/F/H/LNA + PS$ opcional		
$(N)_{X2} = 2'-OM/F/H/LNA + PS$ opcional		

Figura 4



N_{X3} Y/R	N_{X4} Y/R	[N3]-[N2]-[N1]
(5+) 2'-F/OH PS opcional	(5+) 2'-F/OH PS opcional	2'-H, 2'-F, 2'-F o
(5+) 2'-OMe/OH PS opcional	(5+) 2'-OMe/OH PS opcional	2'-OMe, 2'-F, 2'-H o
(5+) 2'-F/H PS opcional	(5+) 2'-F/OMe PS opcional	2'-F, 2'-F, 2'-F o
(5+) 2'-OMe/F PS opcional	(5+) 2'-F/OMe PS opcional	2'-H, 2'-F, 2'-H o
$(N)_{X1} = 2'-OMe/F/H/LNA + PS$ opcional		
$(N)_{X2} = 2'-OM/F/H/LNA + PS$ opcional		

Figura 5A

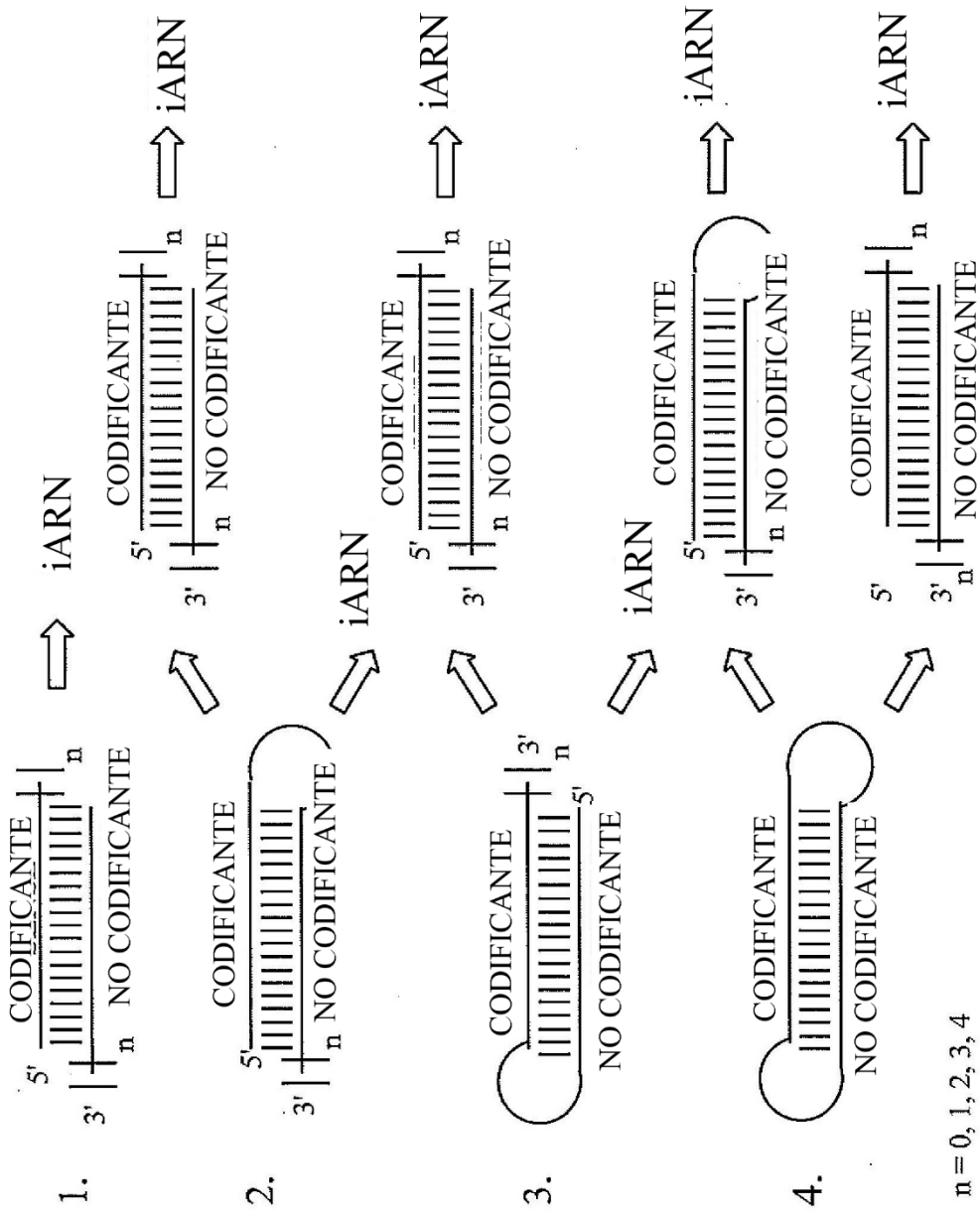
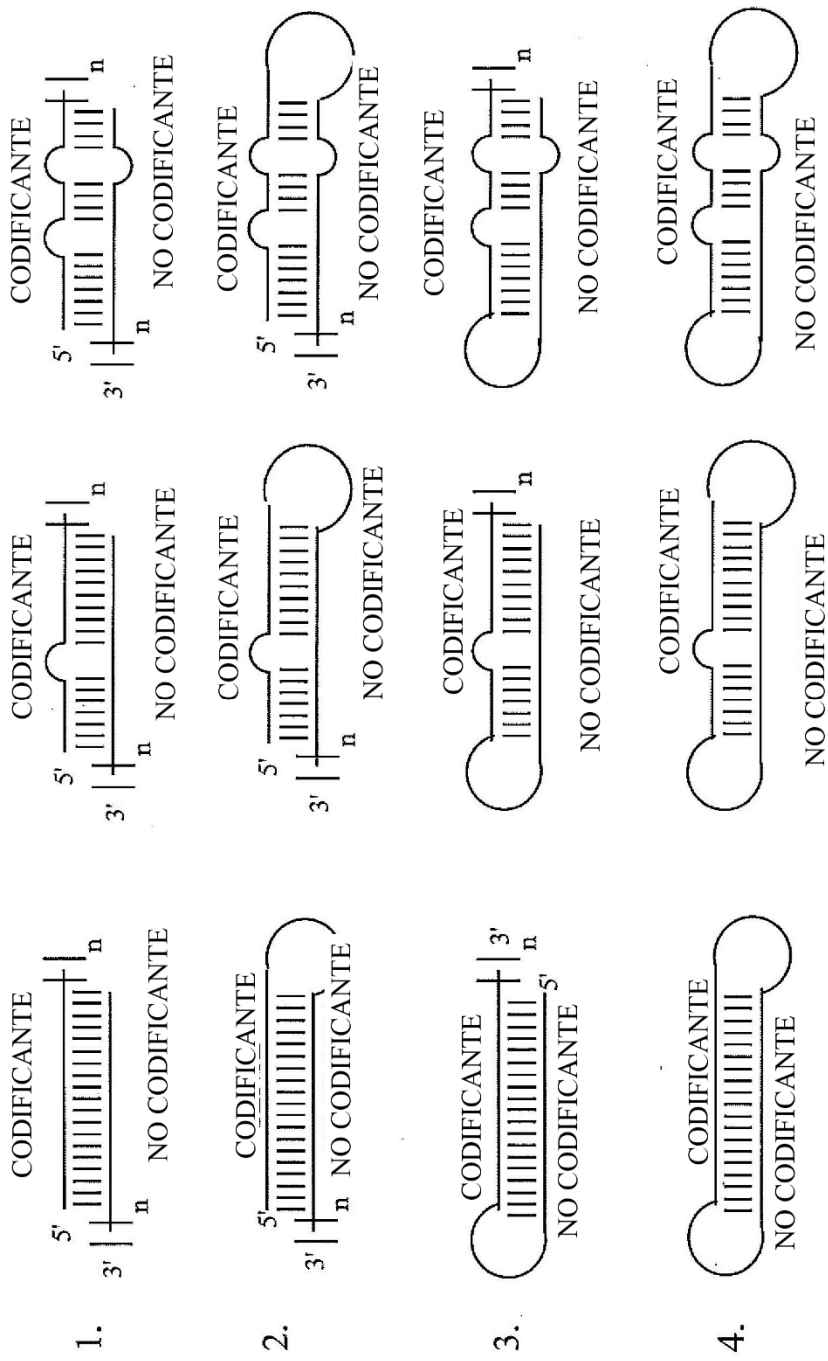
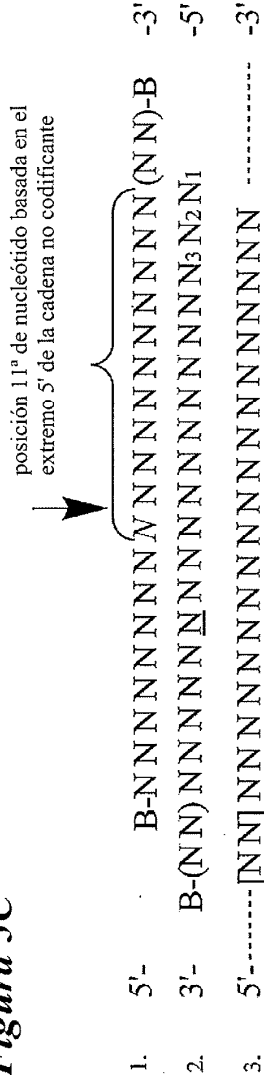


Figura 5B



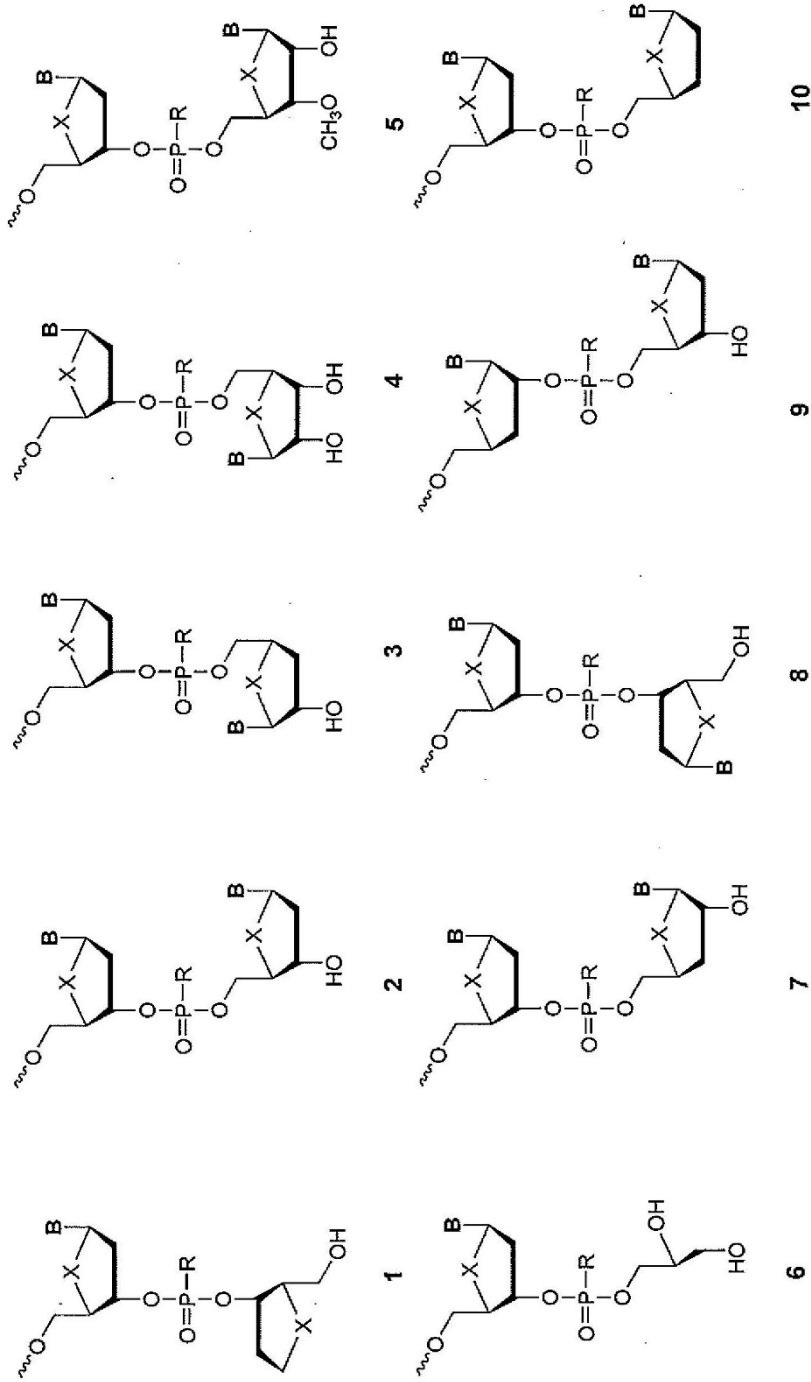
n = 0, 1, 2, 3, 4

Figura 5C



1. = cadena codificante (cadena pasajera)
 2. = cadena no codificante (cadena guía)
 3. = secuencia polinucleotídica diana
- i. La cadena guía es complementaria a la secuencia diana (véase la excepción viii a continuación) y la cadena pasajera es complementaria a la cadena guía.
 - ii. Los nucleótidos de prolongación (NN) en la cadena guía pueden ser complementarios a los nucleótidos [NN] en la secuencia diana.
 - iii. Los nucleótidos de prolongación (NN) en la cadena pasajera pueden comprender nucleótidos [NN] en la secuencia diana.
 - iv. La posición N de la cadena pasajera puede comprender un ribonucleótido. Para la estructura doble de 19 pares de bases de 21 mer representativa que se muestra, la posición N es 9 nucleótidos desde el extremo 5' de la cadena pasajera. Sin embargo, en estructuras dobles con longitudes que difieren, la posición v. N se determina en función del extremo 5' de la cadena guía contando 11 posiciones de nucleótidos desde la porción terminal en 5' de la cadena guía y tomando los nucleótidos con bases apareadas correspondientes en la cadena pasajera. En general la escisión mediante Ago2 se produce entre las posiciones 10 y 11, según indica la flecha.
 - vi. La posición N de la cadena no codificante es 14 nucleótidos desde el extremo 5' de la cadena no codificante y puede ser un ribonucleótido o un nucleótido modificado, tal como un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro, pero preferiblemente no es un nucleótido 2'-O-alkilo.
 - vii. Las posiciones N3, N2 y N1 de la cadena no codificante pueden tener una modificación en la posición de azúcar 2' y/o estructura de fosfato.
 - viii. Cuando N de la secuencia diana es una A y el nucleótido correspondiente complementario en la cadena no codificante es una U en las posiciones 1, 2 o 3 desde el extremo 5' de la cadena no codificante y la modificación de azúcar en 2' es una modificación 2'-desoxi, se puede usar una timidina en lugar de una uridina 2'-desoxi.
 - ix. Se muestran prolongaciones de 2 nucleótidos representativas, pero pueden variar, por ejemplo, de 0 a alrededor de 4 nucleótidos.
 - x. B = casquete terminal que puede estar presente o ausente
 - xi. Este motivo generalizado se puede aplicar a todas las químicas Estab en la presente (véase la Tabla 8)

Figura 6



R = O, S, NH₂, N-dialquilo, NH-alquilo, alquilo sustituido, O-alquilo, S-alquilo, alcarilo o aralquilo
 B = Independientemente cualquier base nucleotídica, ya sea de origen natural o modificada químicamente, u
 opcionalmente H (abásica).
 X = O, S, NH, N-alquilo, alquilo, alquilo sustituido, O-alquilo, S-alquilo, sulfona, etc.

Figura 7: construcciones de ANic fosforiladas

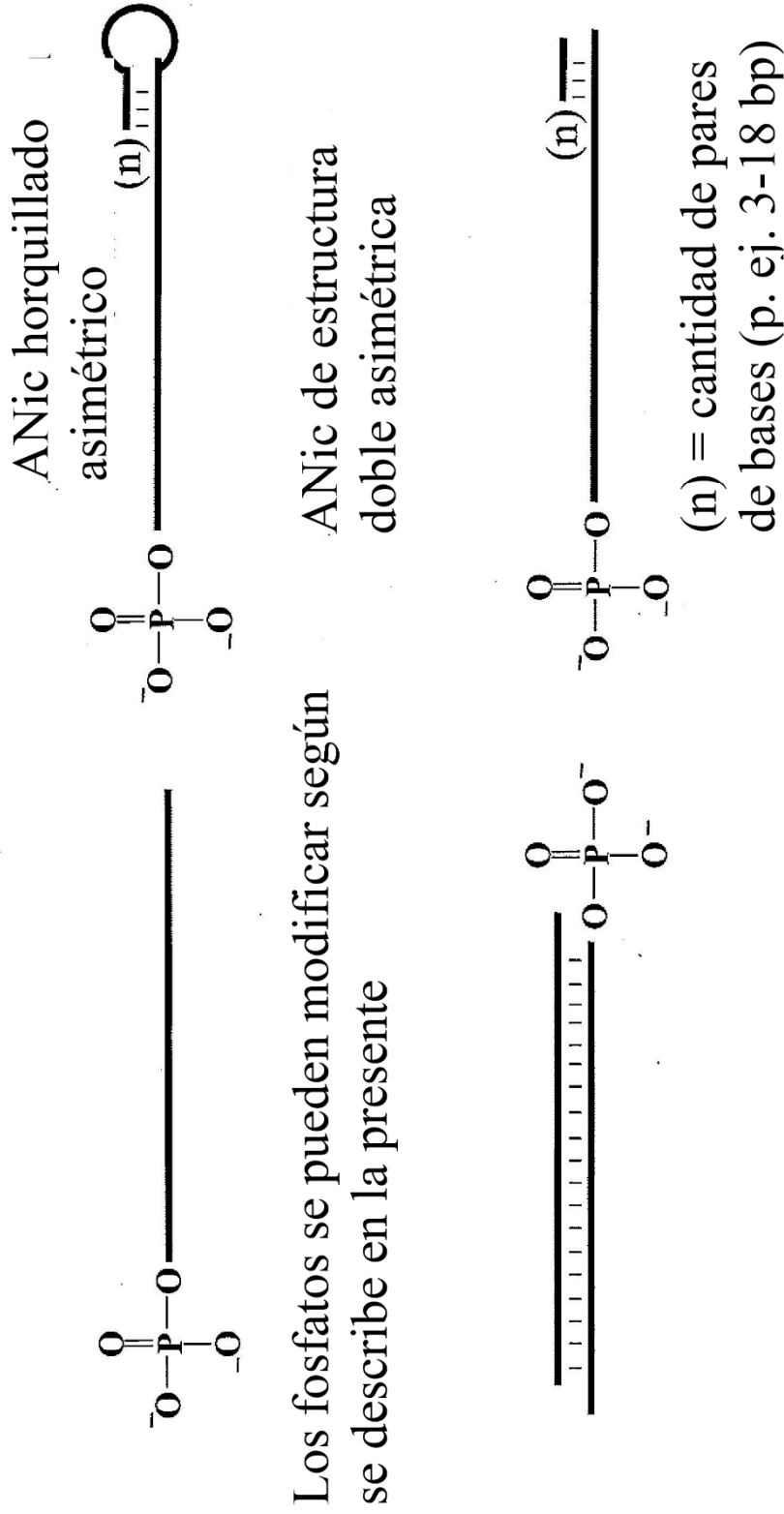


Figura 9: estrategia de conjugado con colesterol

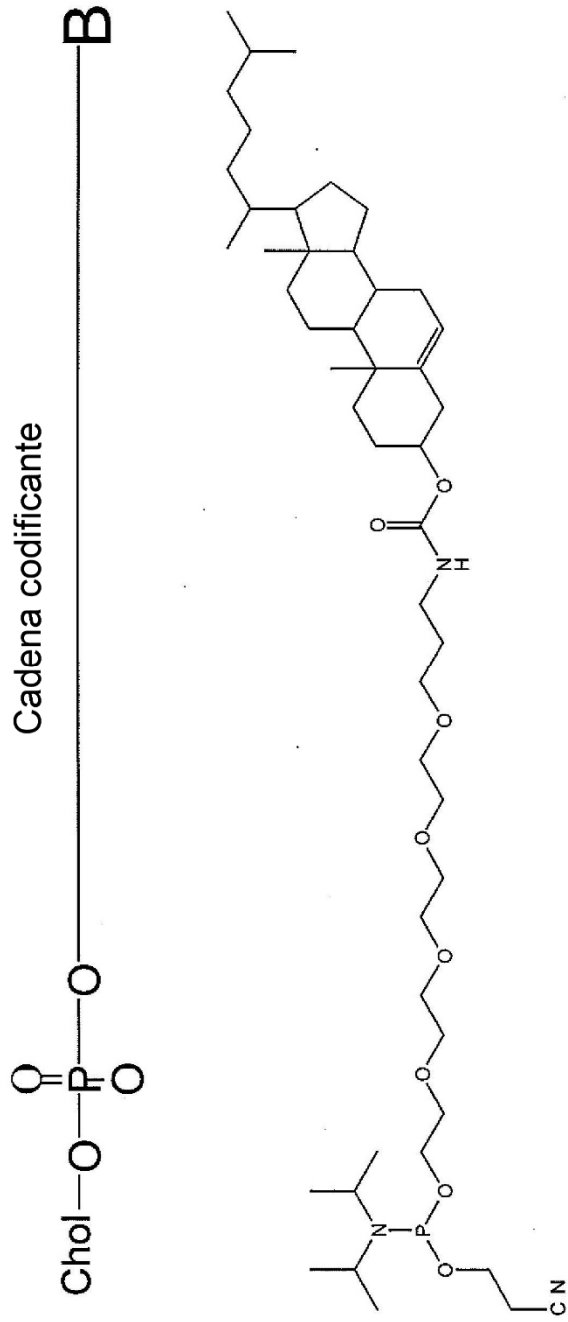


Figura 10

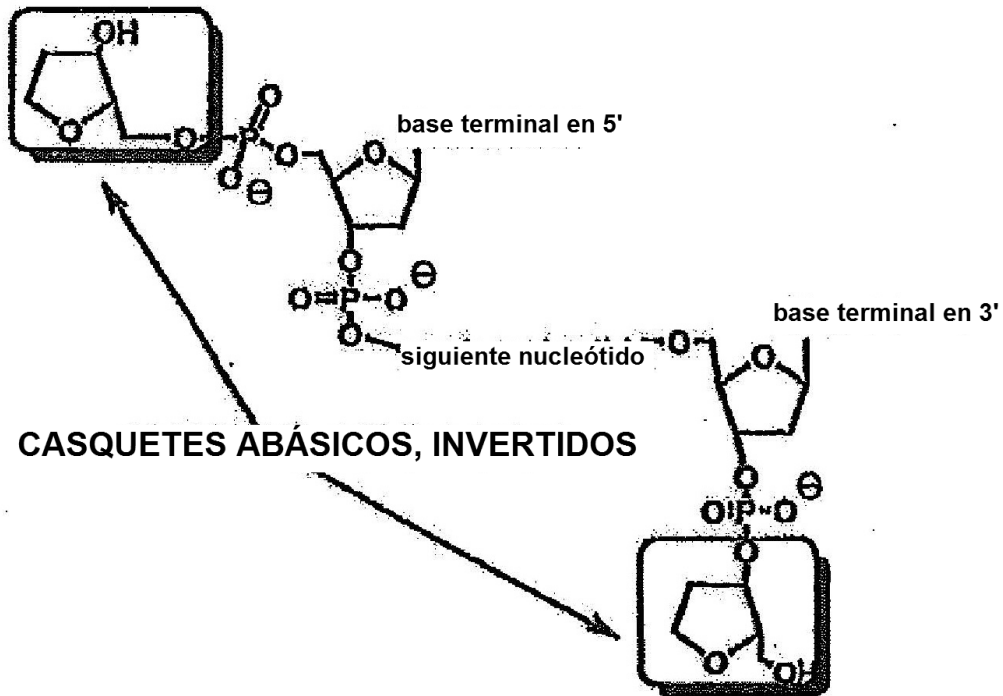


Figura 11

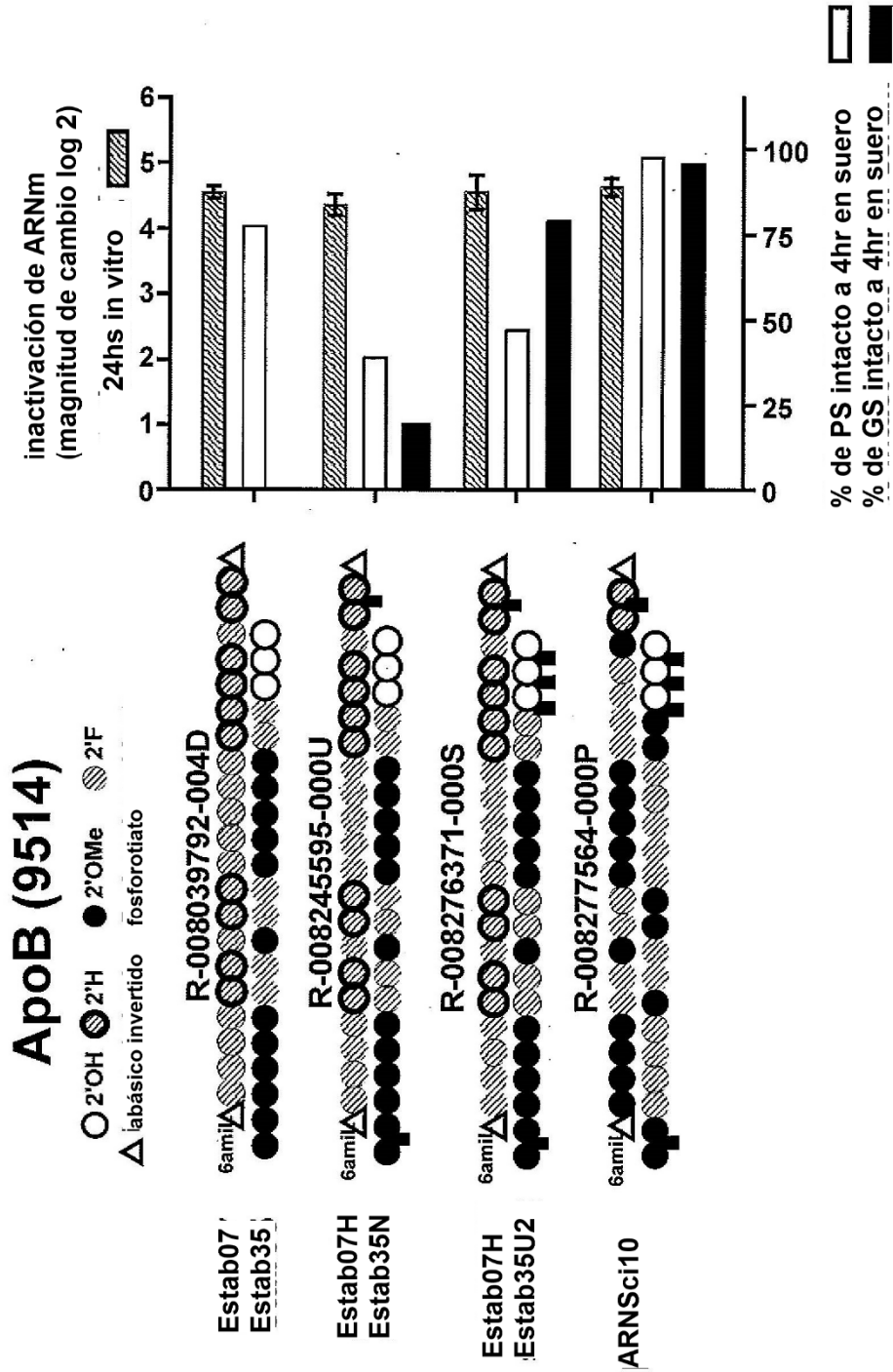


Figura 12

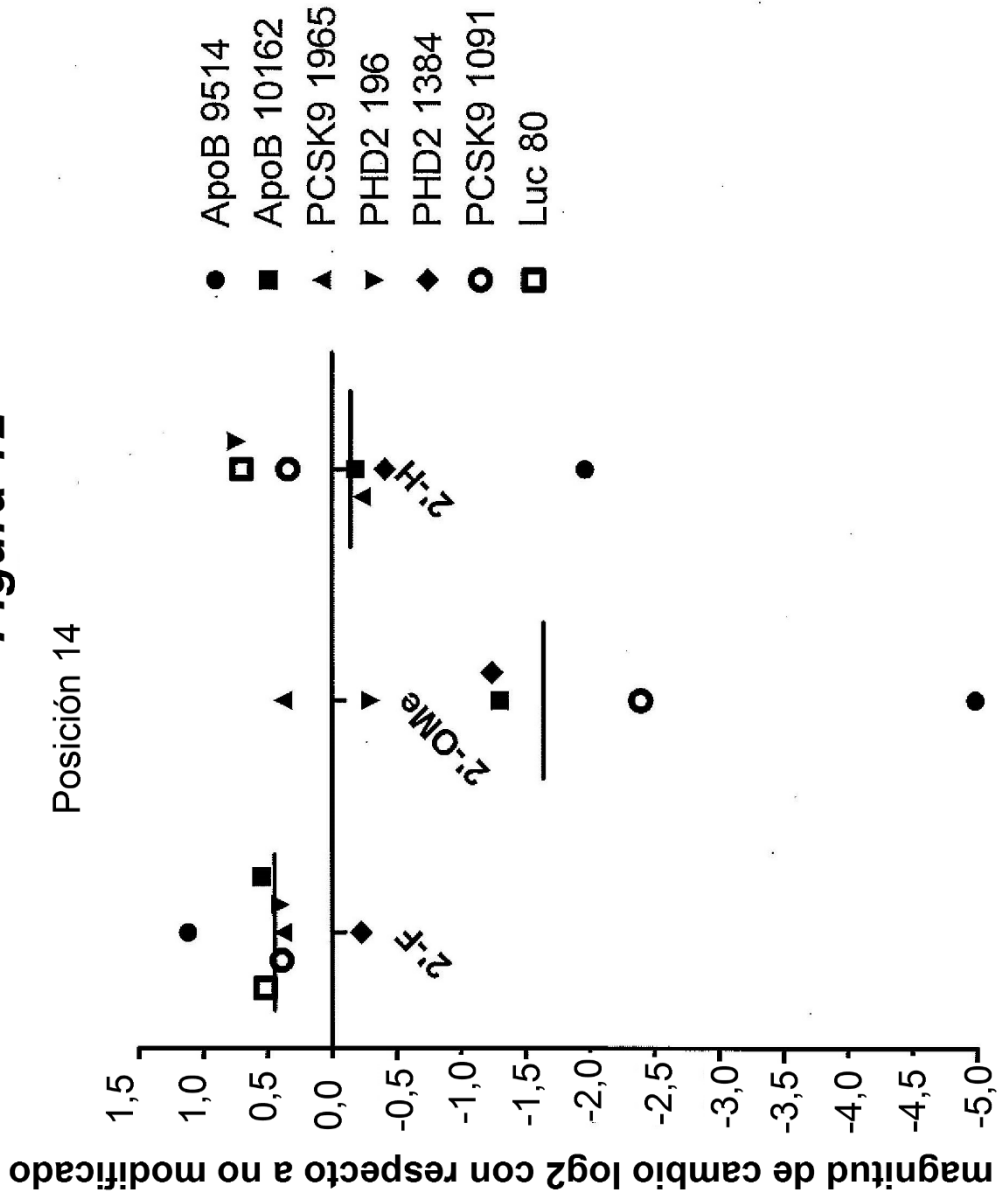
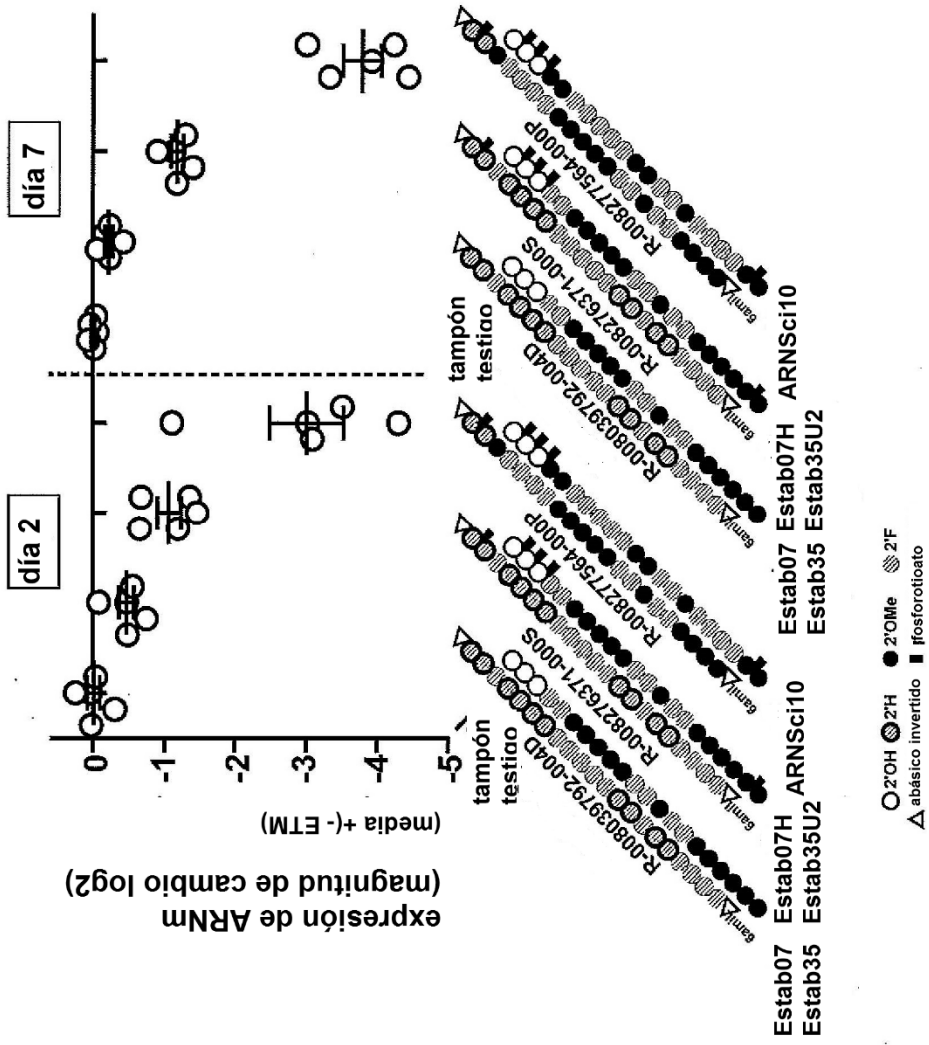


Figura 13A expresión de ARNm de ApoB, estudio 1 conjugado con polímero, 3mpk ARNic



expresión de ARNm de ApoB, estudio 2,
conjugado con polímero, 3mpk de ARNic

Figura 13B

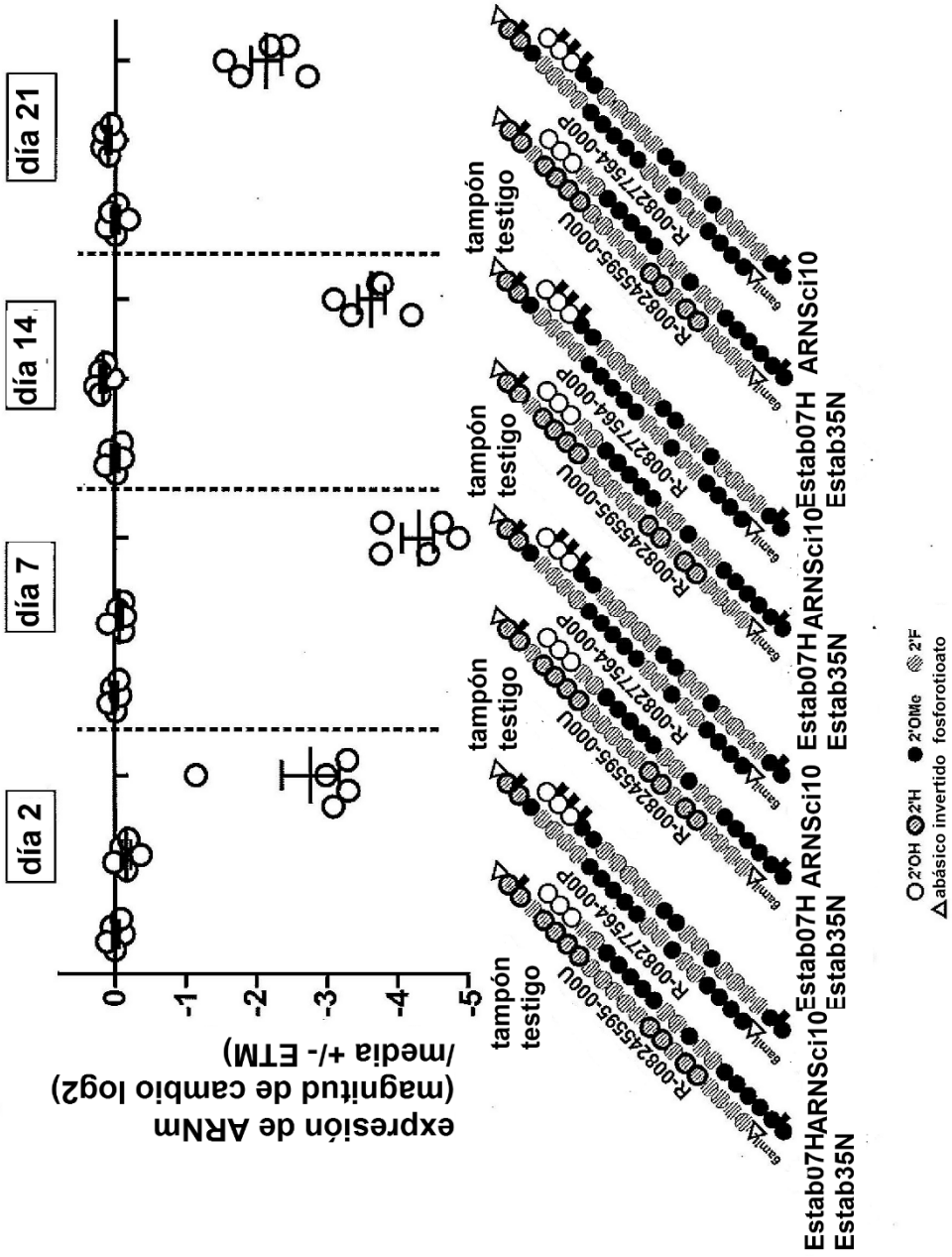


Figura 15

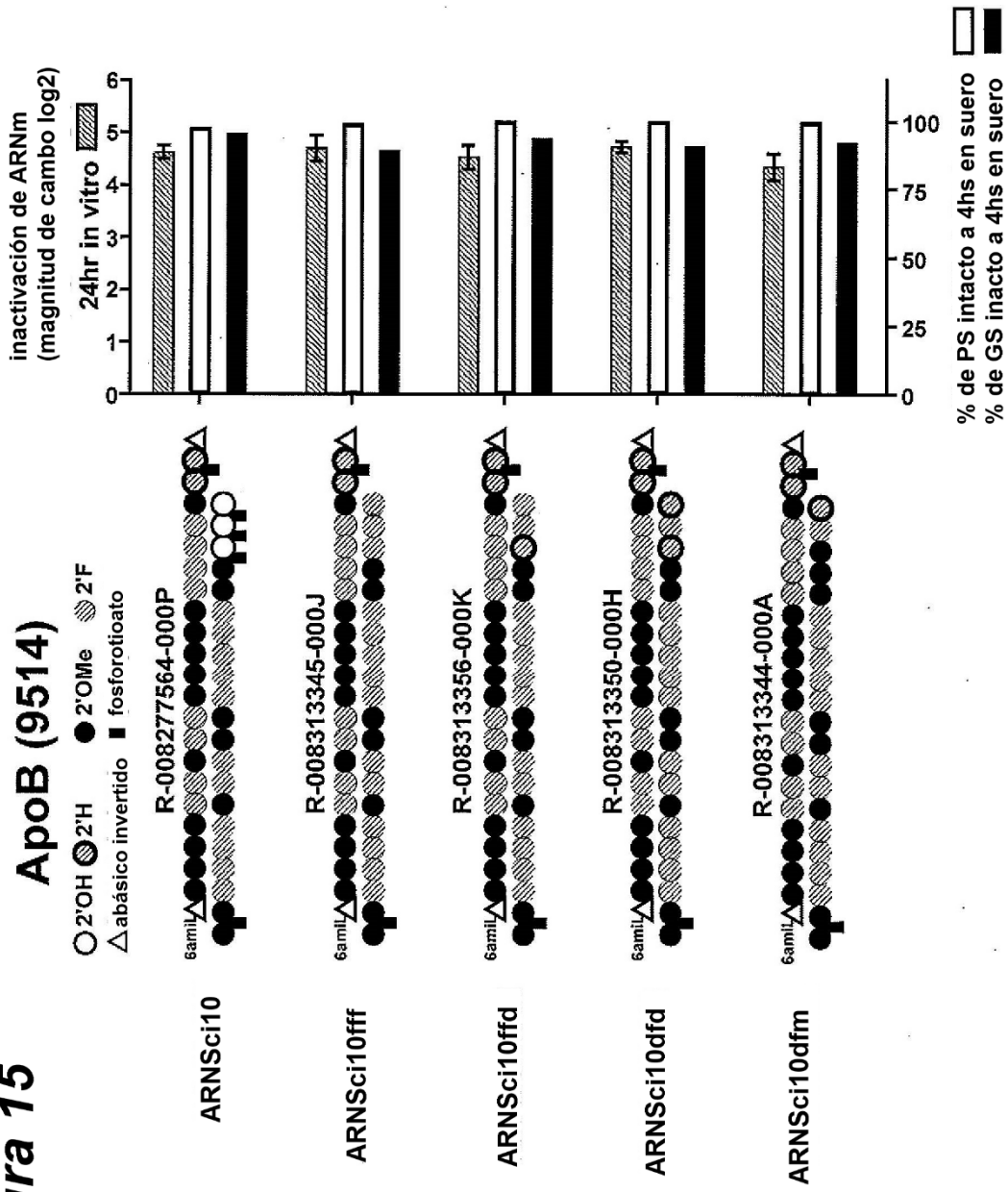
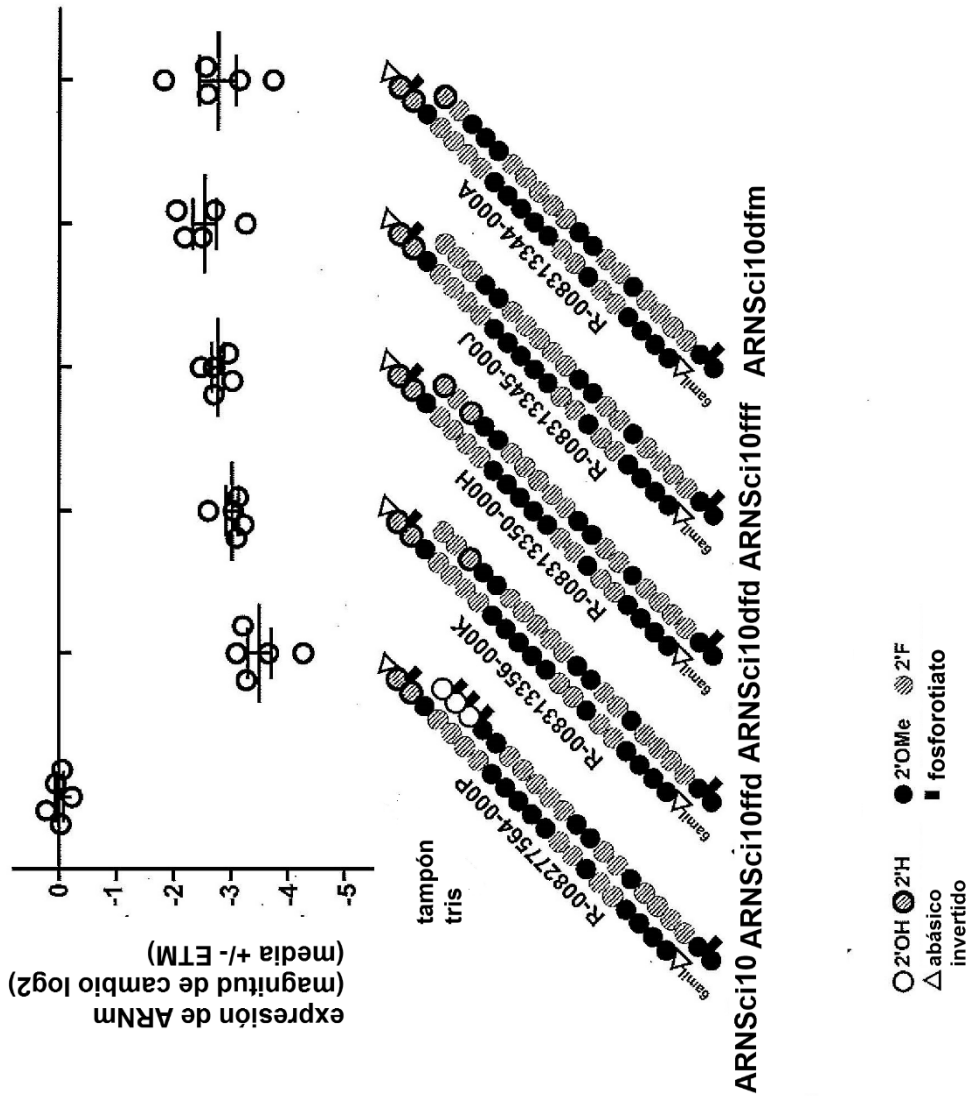


Figura 16

expresión de ARNm de ApoB (día 14)
conjugado con polímero, 3mpk ARNic



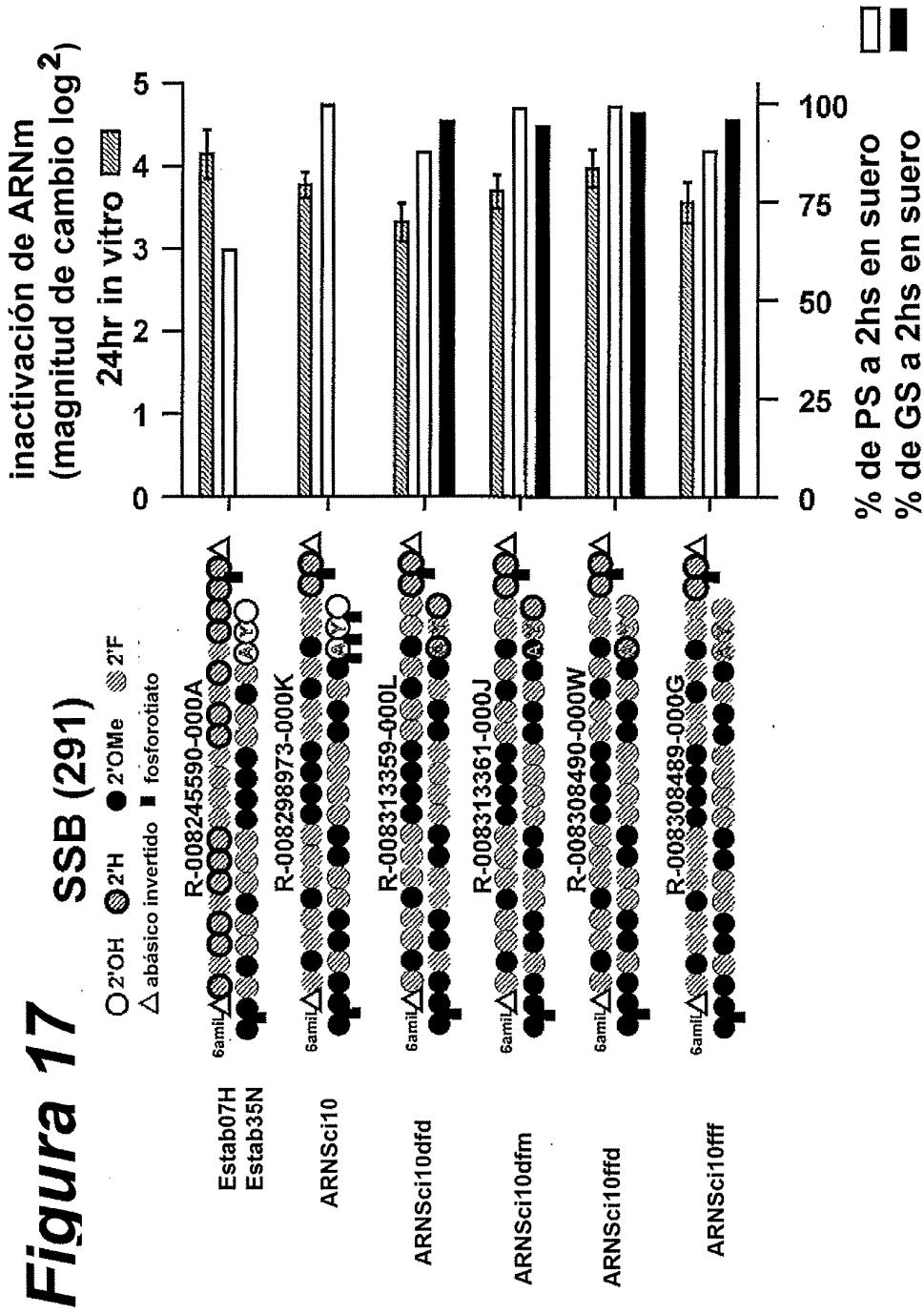


Figura 18

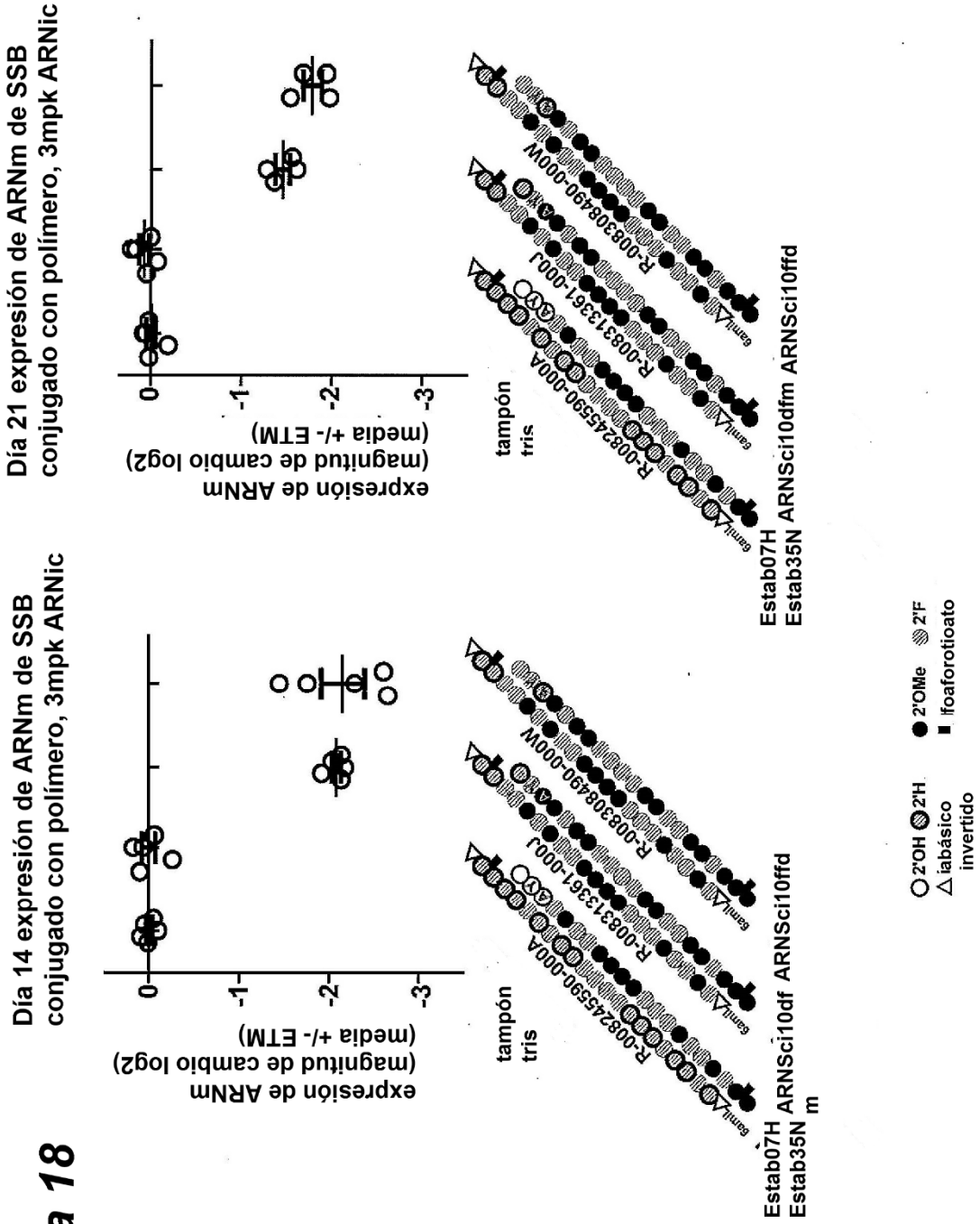


Figura 19A

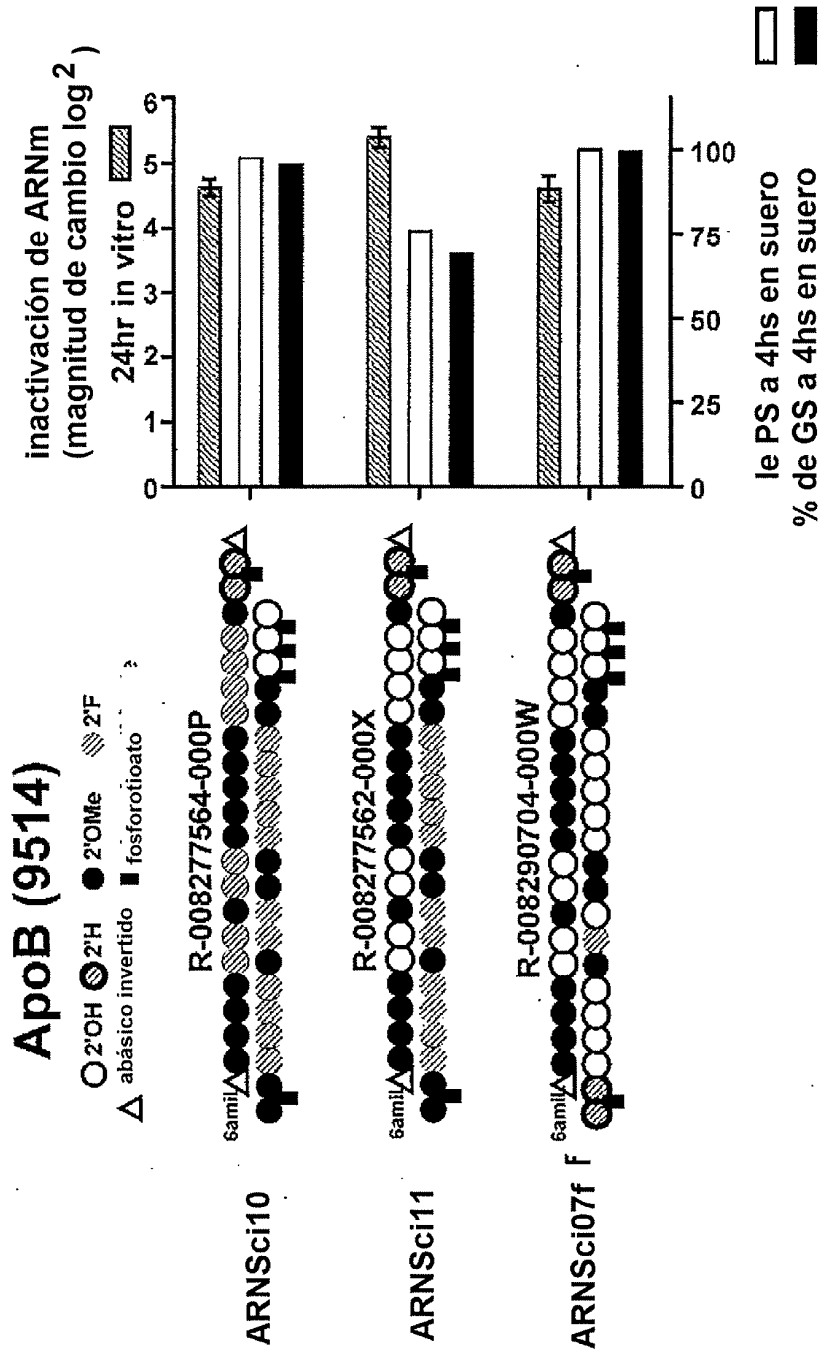


Figura 19B

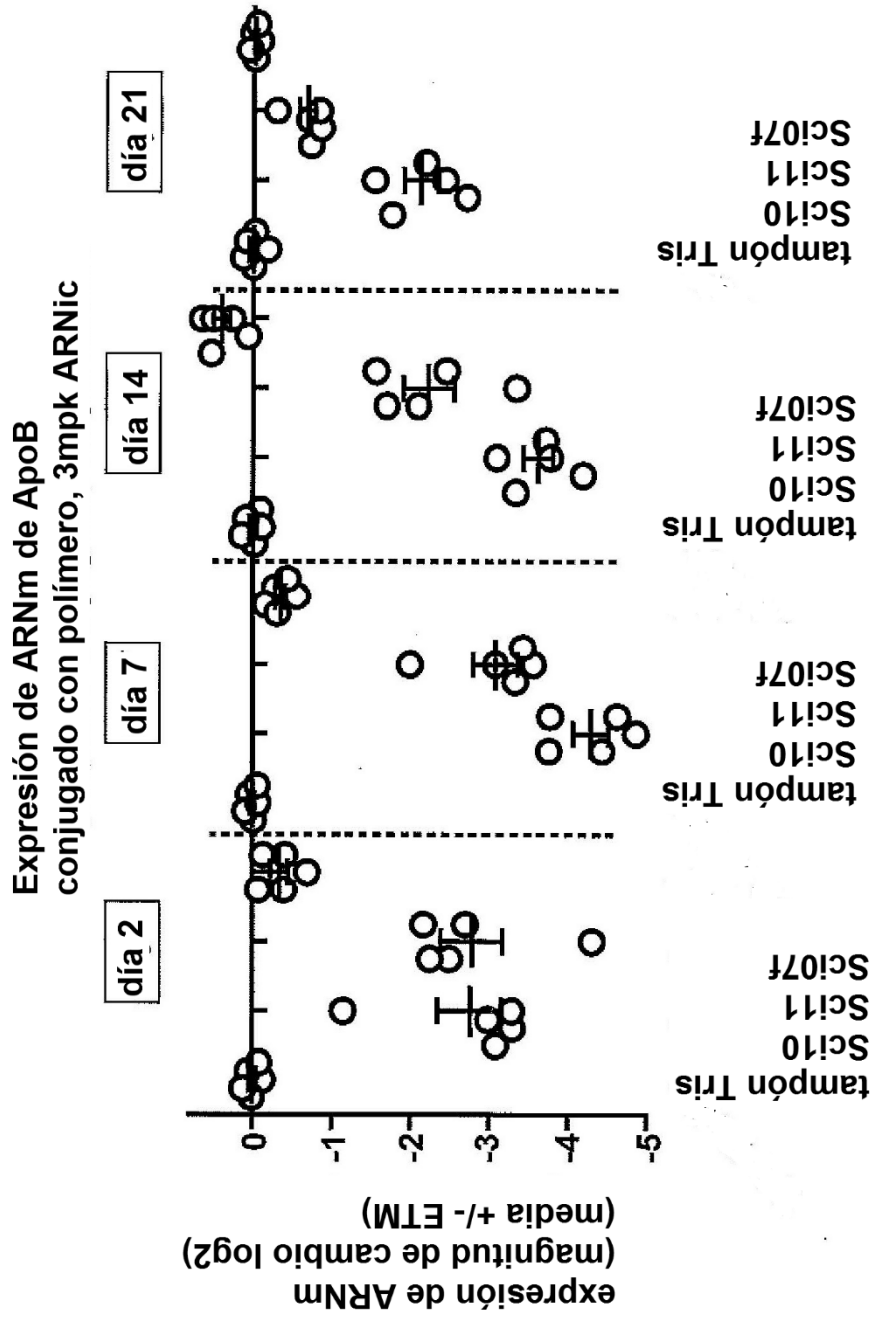


Figura 19C

metabolismo hepático in vivo a las 48 horas

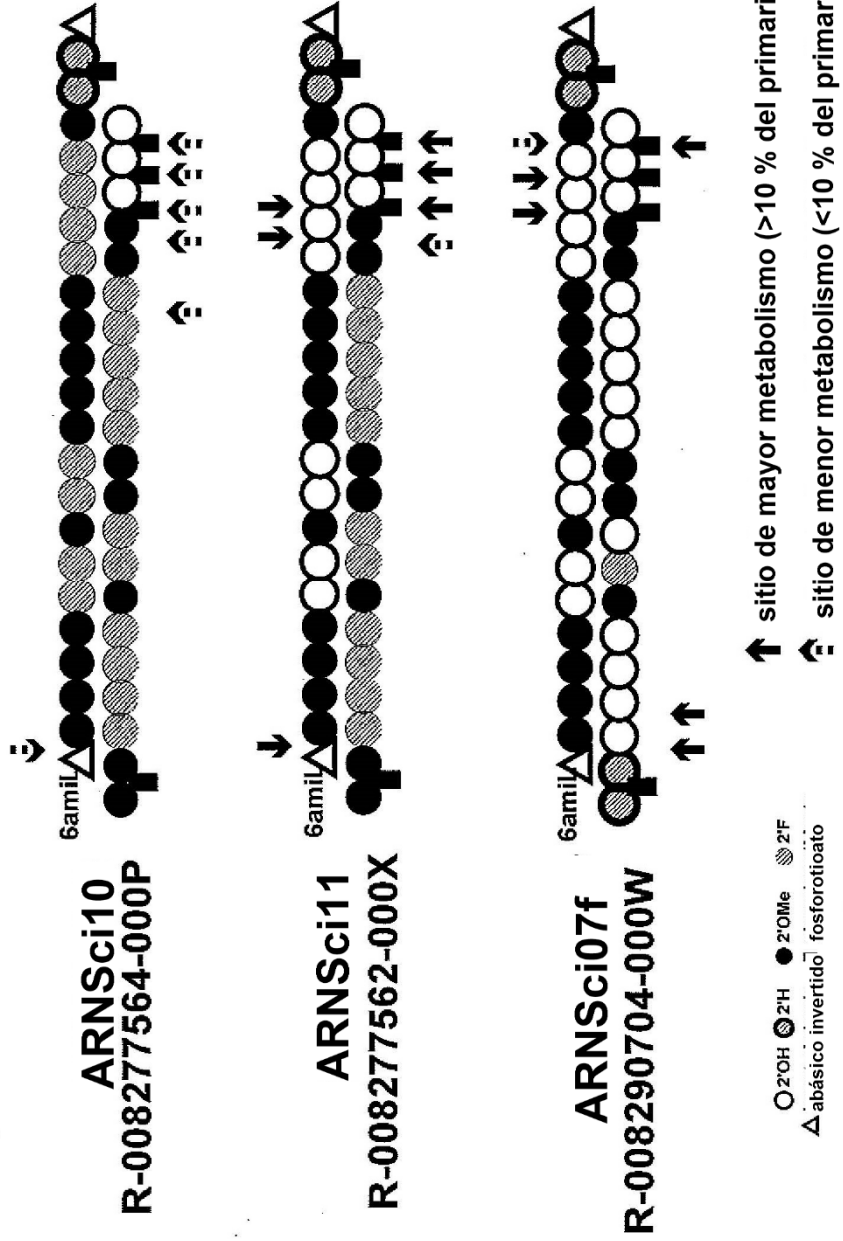


Figura 19A

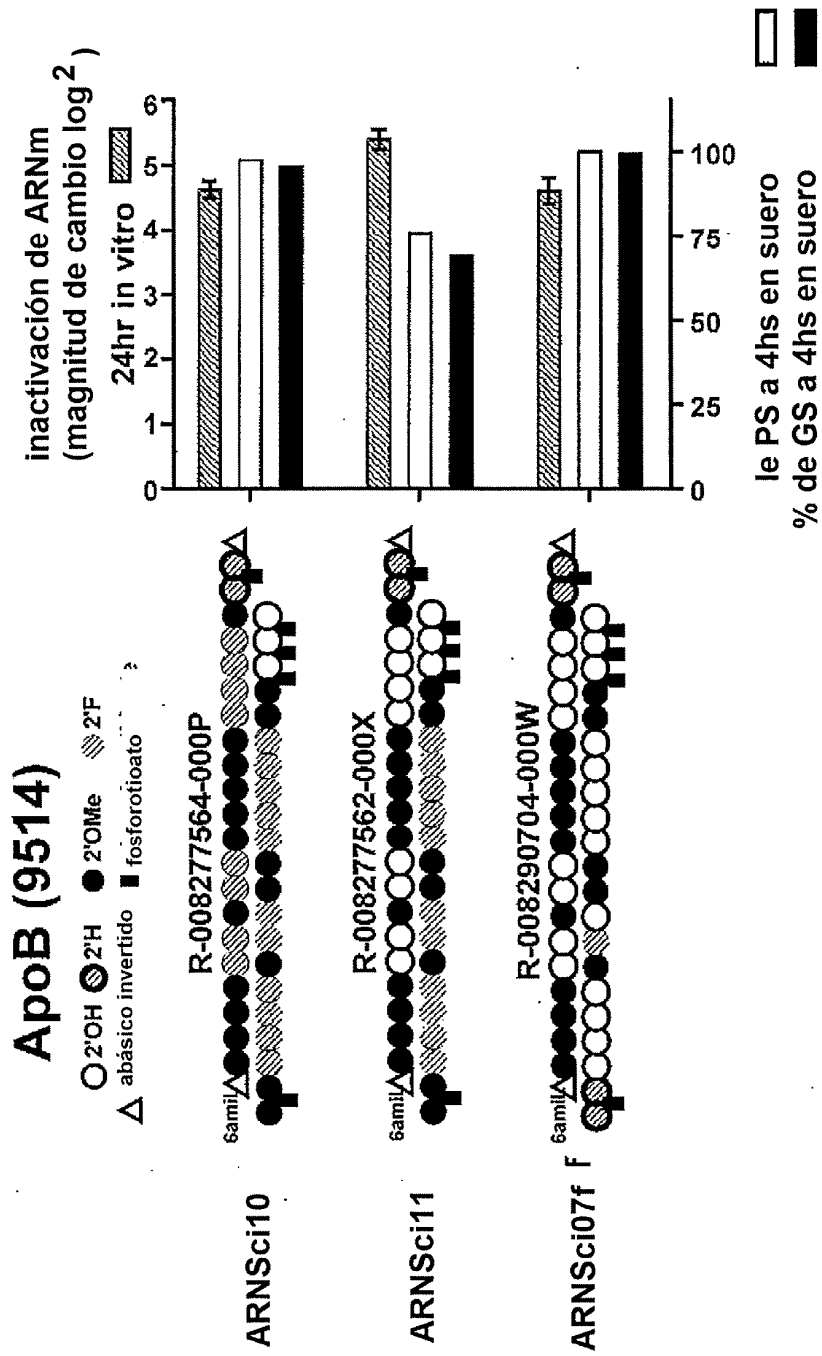


Figura 20B

Expresión de ARNm de SSB
conjugado con polímero, 3mpk ARNic

