

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 538**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012 PCT/US2012/044505**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003520**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12804876 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2726613**

54 Título: **Composiciones y métodos para inhibir la expresión génica del virus de la hepatitis B**

30 Prioridad:

30.06.2011 EP 11172235
28.06.2012 US 201213535454

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2018

73 Titular/es:

ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
225 South Lake Avenue, Suite 1050
Pasadena, CA 91101, US

72 Inventor/es:

CHIN, DANIEL;
DECKERT, JOCHEN;
HOSSBACH, MARKUS y
JOHN, MATTHIAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 690 538 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para inhibir la expresión génica del virus de la hepatitis B

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a ácidos nucleicos de cadena doble (ARNds), y a su empleo en mediar el ARN de interferencia para inhibir la expresión de genes necesarios para la replicación y la patogénesis del Virus de la Hepatitis B. Además, es parte de la invención el empleo de dichos ARNds para tratar o prevenir enfermedades/trastornos crónicos del hígado, inflamaciones, afecciones fibróticas y trastornos proliferativos, como cánceres, como consecuencia de la infección por el Virus de la Hepatitis B.

10 El Virus de la Hepatitis B es un virus hepatotrópico estricto, que contiene ADN de cadena doble. Aunque el ADN es el material genético, el ciclo de replicación implica una etapa de transcripción inversa para copiar un ARN pregenómico en un ADN. Para realizar esta etapa esencial, la polimerasa que codifica el virus posee actividad transcriptasa inversa. El virus de la Hepatitis B se clasifica como un miembro de los Hepadnavirus y pertenece a la familia Hepadnaviridae. La infección primaria del Virus de la Hepatitis B en seres humanos adultos causa una hepatitis aguda con síntomas de inflamación del órgano, fiebre, ictericia y transaminasas hepáticas incrementadas
15 en sangre. Aproximadamente el 95% de las hepatitis agudas se resuelven sin tratamiento. Aquellos pacientes, que no son capaces de superar la infección del virus, padecen una progresión de la enfermedad crónica a lo largo de muchos años con un riesgo aumentado de desarrollar hígado cirrótico o cáncer de hígado. La transmisión perinatal desde las madres infectadas con el virus de la Hepatitis B a los recién nacidos también conduce a la hepatitis crónica. Las opciones de tratamiento para la infección por el Virus de la Hepatitis B son limitadas, y sólo conducen a la remisión completa y duradera en algunos casos. Se presentan complicaciones clínicas y terapéuticas adicionales en pacientes con el Virus de la Hepatitis B co-infectados con el Virus de la Hepatitis C, Hepatitis D o el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

25 El Virus de la Hepatitis B se transmite a través de la sangre y de productos sanguíneos, esperma, secreciones vaginales, o saliva. El consumo de drogas y las relaciones sexuales son actividades peligrosas y fomentan la propagación del virus. El contacto de epitelios de mucosas dañadas con fluidos corporales contaminados puede ser suficiente para la infección. El periodo de incubación es entre 40 a 200 días. El riesgo de infección es proporcional al número de partículas transmitidas del Virus de la Hepatitis B. Los bebés se infectan a menudo de manera perinatal por los virus de la Hepatitis B que le transmite la madre, un gran problema sanitario en áreas endémicas.

30 Cerca de 2 mil millones de personas están infectadas por el Virus de la Hepatitis B y 400 millones de personas son portadores crónicos. Áreas con alta prevalencia son África y el Sudeste de Asia, con una acumulación local del 20-80% de personas infectadas.

35 En base a la homología de secuencias, los Virus de la Hepatitis B se clasifican en los genotipos A-H, siendo los genotipos A-D los más importantes. El genotipo A es el más frecuente en el Noreste de Europa, EE.UU., Sudamérica y América Central. El genotipo B y C son dominantes en China, Japón, Indonesia y otros países del Este de Asia. El genotipo D se encuentra en el Sur de Europa, el Norte de África y Sudáfrica. La progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento farmacéutico difieren entre los genotipos.

40 Las partículas infecciosas del Virus de la Hepatitis B tienen un diámetro de aproximadamente 42 nm. La bicapa de la membrana externa contiene la proteína superficial grande, media y pequeña. El receptor hepatocelular análogo para la proteína superficial del virus que se une y se internaliza es desconocido. Muchas copias de la proteína central forman una estructura de nucleocápside esférica dentro de la partícula viral. Cada nucleocápside transporta ADN de doble cadena parcial como material genético, junto con la polimerasa viral.

45 Tras la absorción por los hepatocitos, la nucleocápside se transfiere al núcleo y se libera el ADN. Allí, se completa la síntesis de la cadena de ADN y se reparan los huecos para proporcionar el ADN superenrollado circular covalentemente cerrado (ccc) de 3,2 kb. El ADNccc sirve como molde para la transcripción de cuatro de los principales ARNm virales, que son de 3,5, 2,4, 2,1 y 0,7 kb de longitud. Todos los ARNm tienen una caperuza 5' y un extremo 3' poliadenilado. Hay una secuencia que coincide en el extremo 3' entre los cuatro ARNm.

50 El ARNm de 3,5 kb sirve de molde para la proteína central y la producción de la polimerasa. Además, el mismo transcrito sirve como un intermedio de la replicación pre-genómica y permite a la polimerasa viral iniciar la transcripción inversa en ADN. La proteína central se necesita para la formación de la nucleocápside. Además, las actividades de procesamiento secuencial transforman algunas proteínas centrales en el antígeno-e secretable. La abundancia del antígeno-e en la sangre se correlaciona con la replicación del Virus de la Hepatitis B en el hígado y sirve como un importante marcador diagnóstico para controlar la progresión de la enfermedad.

55 Los ARNm de 2,4 y 2,1 kb transportan los marcos de lectura abierta pre-S1, pre-S2 y S2 para la expresión del antígeno superficial grande, medio y pequeño. El antígeno-s se asocia con partículas infecciosas, completas. Además, la sangre de los pacientes infectados contienen también partículas no infecciosas derivadas del antígeno-s en solitario, libre del ADN genómico o la polimerasa. La función de estas partículas no se conoce completamente. La disminución completa y duradera del antígeno-s detectable en sangre se considera como un indicador fiable de la

eliminación del Virus de la Hepatitis B y, por tanto, la curación con éxito.

El ARNm de 0,7 kb codifica la proteína X. Este producto génico es importante para la transcripción eficaz de los genes virales y también actúa como un transactivador en la expresión genética del hospedador. Esta última actividad parece ser importante para la transformación del hepatocito durante el desarrollo del cáncer de hígado.

5 El antígeno-s del Virus de la Hepatitis B Recombinante se usa como vacuna. La inyección de tres dosis del antígeno-s formulado en el día 1, a las 4 semanas y 6 meses induce normalmente a una titulación suficiente de anticuerpos de neutralización. Los pacientes vacunados están protegidos durante 10 años o más. Sin embargo, las vacunas no son sustitutas de la terapia.

10 Los pacientes con infección aguda del Virus de la Hepatitis B no se tratan debido a la alta tasa de remisión natural. Sin embargo, aquellos pacientes con antígeno-s, antígeno-e o ADN viral detectable en la sangre durante más de 6 meses, se consideran infectados de manera crónica. Los análogos de nucleósidos como inhibidores de la actividad de la transcriptasa inversa se consideran la primera opción de tratamiento para muchos pacientes. Lamivudina, Tenofovir, o Entecavir suprimen la replicación del Virus de la Hepatitis B, algunas a veces hasta niveles indetectables. La mejora de la función hepática y la reducción de la inflamación hepática son los beneficios más importantes. Sin embargo, sólo unos pocos pacientes alcanzan la remisión completa y duradera después de finalizar el tratamiento. Además, el Virus de la Hepatitis B desarrolla la resistencia a fármacos con un incremento en la duración del tratamiento. Esto es especialmente difícil para los pacientes co-infectados con el Virus de la Hepatitis B y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Ambos virus son susceptibles a fármacos análogos de nucleósidos y pueden co-desarrollar resistencia.

20 La segunda opción de tratamiento es la administración de interferón-alfa. Aquí, los pacientes reciben altas dosis de interferón-alfa a lo largo de un periodo de 6 meses. Dependiendo del genotipo del virus, es curable hasta el 50% de la infección crónica. Sin embargo, el genotipo B de Asia proporciona tasas de respuesta muy bajas. La co-infección con Virus de la Hepatitis D o el Virus de la Inmunodeficiencia Humana representa una terapia a interferón-alfa completamente ineficaz. Los pacientes con un daño hepático potente y afecciones fibróticas grandes no están cualificados para la terapia con interferón-alfa.

A pesar de los avances significativos en el campo del tratamiento del Virus de la Hepatitis B, sigue existiendo una necesidad de un agente que pueda silenciar selectiva y eficazmente la expresión genética del virus, bloquee la replicación y reduzca posteriormente la carga viral en los pacientes infectados de manera crónica.

30 Las moléculas de ARN de cadena doble (ARNds) han demostrado bloquear la expresión genética en un mecanismo regulador muy conservado conocido como ARN de interferencia (ARNi). La invención proporciona moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble (ARNds), así como composiciones y métodos para inhibir la expresión genética del Virus de la Hepatitis B, en particular la expresión genética del Virus de la Hepatitis B, en una célula, tejido o mamífero que usen tales ARNds. La invención proporciona también composiciones para tratar o prevenir afecciones patológicas y enfermedades causadas por la infección del Virus de la Hepatitis B, tal como en enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamaciones, afecciones fibróticas y trastornos proliferativos, como cánceres.

40 La patente US2003/206887 tiene métodos y reactivos útiles en modular la expresión genética del virus de la hepatitis B (VHB) en una variedad de aplicaciones, que incluyen el uso en aplicaciones terapéuticas, diagnósticas, de validación de dianas, y de descubrimiento genómico, tales como el ácido nucleico de interferencia corto (ANic) o moléculas de ARN pequeño de interferencia (ARNip) capaces de mediar el ARN de interferencia (ARNi) frente al virus de la hepatitis B (VHB).

Compendio de la invención

45 La invención proporciona moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble (ARNds) capaces de disminuir selectiva y eficazmente la expresión genética del Virus de la Hepatitis B. El uso del ARNi del Virus de la Hepatitis B proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades/trastornos que se asocian con enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamaciones, afecciones fibróticas y trastornos proliferativos, como cánceres, tal método comprende la administración de ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B de seres humanos o animales.

50 La molécula de ARNds descrita es capaz de inhibir al menos el 80% de la expresión genética del Virus de la Hepatitis B.

La invención proporciona moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble (ARNds) para inhibir la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B. Los ARNds comprenden al menos dos secuencias que son complementarias entre sí. Los ARNds comprenden una hebra sentido que comprende una primera secuencia y una hebra antisentido que comprende una segunda secuencia.

55 Se divulga una hebra sentido que comprende una secuencia que tiene al menos 90% de al menos una porción de un ARNm del Virus de la Hepatitis B. Dicha secuencia se localiza en una región de complementariedad de la hebra

sentido para la hebra antisentido, tal como dentro de 2-7 nucleótidos del extremo 5' de la hebra antisentido. Los ARNds pueden dirigirse específicamente al gen del Virus de la Hepatitis B que codifica la proteína central, la polimerasa viral, antígeno de superficie, antígeno-e, o la proteína X. Además, los ARNds pueden dirigirse específicamente a una secuencia de consenso que tienen una secuencia de ácido nucleico altamente conservada entre las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B del genotipo A, B, C y D. La secuencia de consenso puede tener al menos 13 nucleótidos contiguos en longitud, tal como al menos 17 nucleótidos contiguos o al menos 19 nucleótidos contiguos. Las secuencias altamente conservadas se enumeran en la Tabla 5.

La hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente complementaria al menos una parte de un ARNm que codifica dicho gen del Virus de la Hepatitis B, y la región de complementariedad es menor de 30 nucleótidos en longitud. Además, se prefiere que la longitud de las moléculas de ARNds inventivas descritas en la presente memoria (longitud doble) esté en el intervalo de aproximadamente 16 a 30 nucleótidos, en particular en el intervalo de aproximadamente 18 a 28 nucleótidos. Son particularmente útiles en el contexto de esta invención las longitudes dobles de aproximadamente 19, 20, 21, 22, 23 ó 24. Las más preferidas son las longitudes dobles de 19, 21 ó 23 nucleótidos. Los ARNds, en el suministro a una célula infectada por un Virus de la Hepatitis B, inhibe la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B *in vitro* en al menos el 80%.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1. Tabla 1. Principales secuencias de ARNds que se dirigen al gen del Virus de la Hepatitis B. Las letras en mayúsculas representan los nucleótidos de ARN.

FIG. 2. Tabla 2. Caracterización de ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B: Actividad experimental con dosis única. Las letras en mayúsculas representan los nucleótidos de ARN, las letras minúsculas "c", "g", "a" y "u" representan nucleótidos 2' O-metil-modificados, "s" representa fosforotioato, "dT" representa desoxitimidina, las letras en mayúscula A, C, G, U seguido de "f" indican un nucleótido 2'-flúor. La letra minúscula "p" indica un 5'-fosfato. (invdT) representa una desoxitimidina invertida (3'-3'-unión).

FIG. 3. Tabla 3. Caracterización de los ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B: Estabilidad. $t_{1/2}$ = vida media de una hebra como se define en los ejemplos.

FIG. 4. Tabla 4. Principales secuencias de los ARNds que se dirigen al gen del Virus de la Hepatitis B y sus homólogos modificados. Las letras en minúsculas representan los nucleótidos de ARN, las letras en minúscula "c", "g", "a" y "u" representan los nucleótidos O-metil modificados, "s" representa fosforotioato, "dT" representa desoxitimidina, las letras en mayúscula A, C, G, U seguido de "f" indican un nucleótido 2'-flúor. La letra minúscula "p" indica un 5'-fosfato. (invdT) representa una desoxitimidina invertida (3'-3'-unión).

FIG. 5. Tabla 5. Secuencias del sitio diana de los ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B y su tasa de cobertura con respecto a los genotipos A, B, C, y D del Virus de la Hepatitis B. n = número de secuencias del VHB disponibles de cada genotipo.

FIG. 6. Tabla 6. N^{os} de acceso al Genbank NCBI de las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B.

FIG. 7. Tabla 7. Comparación de eficacias mínimas y cobertura de los genomas del VHB para ARNds en solitario y en combinaciones de los mismos. La actividad de ensayo para las combinaciones de dos ARNds se realizó a concentraciones finales de 10 nM y a 1 nM con los mejores ARNds ejecutantes según la Tabla 2 y comparado con los datos respectivos.

FIG. 8. Tabla 8. Secuencias del control negativo de los ARNds empleados en el ensayo de cribado psiCHECKTM-2.

Descripción detallada de la invención

La Tabla 1 adjunta divulga las moléculas a usar como ARNds. Se proporcionan también moléculas de ARNds modificadas en la presente memoria y en particular se divulgan en la Tabla 2 adjunta, proporcionando ejemplos ilustrativos de ARNds modificados. Como se señala anteriormente en la presente memoria, la Tabla 2 proporciona ejemplos ilustrativos de ARNds modificados (a través de la cual se proporcionan la hebra sentido y la hebra antisentido correspondiente en esta Tabla). En la Tabla 4 se ilustra la relación de las moléculas sin modificar mostradas en la Tabla 1 para los ARNds modificados de la Tabla 2. Las modificaciones ilustrativas de estos constituyentes de los ARNds se proporcionan en la presente memoria como ejemplos de modificaciones.

La Tabla 3 proporciona parámetros biológicos, clínicos y farmacéuticos selectivos relevantes de determinadas moléculas ARNds.

Las moléculas ARNds se proporcionan donde la hebra sentido se selecciona del grupo que consiste en secuencias de ácido nucleico representadas en SEQ ID NOs: 2, 3 y 6. La hebra antisentido se selecciona del grupo que consiste en secuencias de ácido nucleico representadas en SEQ ID NOs: 158, 159, 160, ó 163. Por consiguiente, las moléculas inventivas de ARNds comprenden los pares de secuencia seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/158, 3/159, 3/160 y 6/163. En el contexto de moléculas de ARNds específicas proporcionadas en la

presente memoria, en las Tablas se muestran también los pares de SEQ ID NOs relacionados a las secuencias de las hebras sentido y antisentido (5' a 3') correspondientes.

En una realización las moléculas de ARNds comprenden una hebra antisentido con un saliente 3' de 1-5 nucleótidos en longitud, preferiblemente 1-2 nucleótidos en longitud. Preferiblemente dicha cobertura de la hebra antisentido comprende uracilo o nucleótidos que son complementarios al ARNm que codifica una proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B, en particular la proteína central, la polimerasa viral, el antígeno de superficie, el antígeno-e y la proteína X. En otra realización preferida, dichas moléculas ARNds comprenden una hebra sentido con un saliente 3' de 1-5 nucleótidos en longitud, preferiblemente 1-2 nucleótidos en longitud. Preferiblemente dicho saliente de la hebra sentido comprende uracilo o nucleótidos que son idénticos al ARNm que codifica una proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B.

En otra realización preferida, las moléculas de ARNds comprenden una hebra sentido con un saliente 3' de 1-5 nucleótidos en longitud, preferiblemente 1-2 nucleótidos en longitud, y una hebra antisentido con un saliente 3' de 1-5 nucleótidos en longitud, preferiblemente 1-2 nucleótidos en longitud. Preferiblemente dicho saliente de la hebra sentido comprende uracilo o nucleótidos que son al menos 90% idénticos al ARN pregenómico y/o el ARNm que codifica la proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B y dicho saliente de la hebra antisentido comprende uracilo o nucleótidos que son al menos 90% complementarios al ARNm que codifica la proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B.

Las moléculas de ARNds de la invención se comprenden de al menos un nucleótido modificado, tal como un nucleótido 2'-O-metil modificado, desoxitimidina invertida, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, y un nucleótido terminal unido a un derivado colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico. Los nucleótidos 2' modificados pueden tener la ventaja adicional de que determinados factores inmunoestimuladores o citoquinas se suprimen cuando las moléculas de ARNds se usan *in vivo*, por ejemplo en un contexto médico. Alternativamente y de manera no limitante, el nucleótido modificado se puede elegir del grupo de: un nucleótido modificado 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido modificado 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado 2'-amino, un nucleótido modificado 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural. En una realización preferida las moléculas ARNds comprenden al menos uno de los siguientes nucleótidos modificados: un nucleótido 2'-O-metilo modificado, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato y una desoxitimidina. En la Tabla 2 se proporcionan moléculas ARNds preferidas que comprenden nucleótidos modificados. En otra realización preferida uno de estos nucleótidos de desoxitimidina en el extremo 3' de ambas hebras es una desoxitimidina invertida.

En una realización preferida las moléculas inventivas de ARNds comprenden nucleótidos modificados como se detallan en las secuencias proporcionadas en la Tabla 2. En una realización preferida las moléculas inventivas de ARNds comprenden pares de secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/158, 3/159, 3/160, y 6/163 y comprenden salientes en la hebra antisentido y/o sentido de 1-2 desoxitimidinas. En una realización preferida las moléculas inventivas de ARNds comprenden pares de secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2/158, 3/159, 3/160, y 6/163 y comprenden modificaciones como se detalla en la Tabla 2. Moléculas de ARNds preferidas que comprenden nucleótidos modificados se presentan en SEQ ID NOs: 322/486, 323/487, 324/488 y 327/491.

Los ARNds inventivos pueden comprender nucleótidos modificados en diferentes posiciones de los descritos en la Tabla 2. En el extremo 3' de ambas hebras de la molécula de ARNds se pueden encontrar dos nucleótidos de desoxitimidina. Dichos nucleótidos de desoxitimidina pueden formar un saliente.

Se describen moléculas de ARNds que comprenden una hebra sentido y una antisentido en donde ambas hebras tienen una vida media de al menos 0,9 horas. Las moléculas de ARNds pueden comprender una hebra sentido y una antisentido donde ambas hebras tienen una vida media de al menos 48 horas, tal como en un suero humano.

En otra realización, se proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica una hebra sentido y/o una antisentido comprendida en los ARNds como se define en la presente memoria.

Se divulgan células que comprenden al menos uno de los ARNds de la invención. La célula puede ser una célula mamífera, tal como una célula humana. Además, se describen los tejidos y/o organismos no humanos que comprenden las moléculas de ARNds definidas en la presente memoria, a través de la cual dichos organismos no humanos son particularmente útiles para la búsqueda de propósitos o como herramientas de búsqueda, por ejemplo, en el ensayo de fármacos.

Además, se describe un método para inhibir la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B, en particular un gen del Virus de la Hepatitis B que codifica una proteína central, la polimerasa viral, antígeno de superficie, el antígeno-e o la proteína X, en una célula, tejido u organismo que comprende las siguientes etapas:

- (a) introducir en la célula, tejido u organismo un ácido ribonucleico de cadena doble (ARNds) como se define en la presente memoria; y
- (b) mantener dicha célula, tejido u organismo producido en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para

obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen del Virus de la Hepatitis B, inhibiendo de esa manera la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B en una célula dada.

5 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un tipo de ARNds inventivos. Estas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en la inhibición de la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B en una célula, un tejido o un organismo.

10 Se describen moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble que dirigen la región de un ARN pregenómico y/o un ARNm que codifica una proteína necesaria para la replicación o patogénesis del gen del Virus de la Hepatitis B. Dicha región diana puede comprender una secuencia de consenso que está altamente conservada entre las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B de genotipo A, B, C y D, y dicha secuencia de consenso tiene al menos 13 nucleótidos contiguos de longitud, tal como al menos 17 nucleótidos contiguos o al menos 19 nucleótidos contiguos. En la Tabla 5 se enumeran secuencias de ácido nucleico altamente conservadas. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar pacientes que están infectados por cualquier genotipo del Virus de la Hepatitis B o co-infectados con diferentes genotipos del Virus de la Hepatitis B.

15 En el caso de que la composición farmacéutica comprenda al menos dos tipos de moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble inventivas, es preferible que las dianas de dichas moléculas de ácido ribonucleico de cadena doble sean diferentes entre sí. Las composiciones farmacéuticas inventivas se pueden usar para tratar los pacientes y para prevenir el Virus de la Hepatitis B del desarrollo de resistencias a las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden comprender también un vehículo o vehículos, un diluyente o diluyentes y/o un excipiente o excipientes aceptables farmacéuticamente.

20 Se describen métodos para tratar, prevenir o controlar enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamaciones, afecciones fibróticas y/o trastornos proliferativos como cánceres que se asocian con el Virus de la Hepatitis B, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita de tal tratamiento, prevención o control, una cantidad eficaz terapéutica o profilácticamente de uno o más de los ARNds de la invención. Dicho sujeto puede ser un mamífero, tal como un paciente humano.

25 Se describe un método para tratar un sujeto que tiene una afección patológica mediada por la infección de un Virus de la Hepatitis B. Tales afecciones comprenden trastornos asociados con enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamaciones, afecciones fibróticas y/o trastornos proliferativos como cánceres, como se describe anteriormente. En esta realización, los ARNds actúan como un agente terapéutico para controlar la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B. El método comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) una composición farmacéutica, tal que se silencie la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B. Debido a su alta especificidad, los ARNds de la invención se dirigen específicamente a los ARNm de un gen del Virus de la Hepatitis B. Los ARNds descritos pueden disminuir específicamente los niveles de ARNm del Virus de la Hepatitis B y no afectan directamente a la expresión y/o los niveles de expresión de los genes fuera de la diana en la célula.

35 Los ARNds descritos pueden disminuir los niveles de ARNm de la Hepatitis B en el hígado al menos el 60%, preferiblemente al menos el 70%, lo más preferiblemente al menos el 80% *in vivo*. Los ARNds descritos disminuyen los niveles de ARNm del Virus de la Hepatitis B *in vivo* durante al menos 4 días. Los ARNds se pueden usar para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamaciones, afecciones fibróticas y trastornos proliferativos como cánceres. Dichas enfermedades a tratar con dicha composición farmacéutica comprende pero no se limita a: hepatitis crónica (CH, de sus siglas en inglés), cirrosis hepática (HC, de sus siglas en inglés) y carcinoma hepatocelular (HCC, de sus siglas en inglés).

Se describen vectores para inhibir la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B en una célula, en particular un gen del Virus de la Hepatitis B que comprende una secuencia reguladora unida operablemente a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una hebra de las moléculas de ARNds.

45 Se describe una célula que comprende un vector para inhibir la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B en una célula. Dicho vector comprende una secuencia reguladora unida operablemente a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una hebra de la molécula de ARNds de la invención. El vector, puede comprender además de dicha secuencia reguladora, una secuencia que codifica al menos una "hebra sentido" de los ARNds y al menos una "hebra antisentido" de dicho ARNds. Se contempla también que la célula comprenda dos o más vectores que comprenden, además de dichas secuencias reguladoras, la secuencia o secuencias que codifica o codifican al menos una hebra de las moléculas de ARNds definidas en la presente memoria.

50 Se describe un método que comprende administrar una composición que comprende un ARNds, en donde el ARNds comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a al menos una parte de un transcrito de ARN de un gen del Virus de la Hepatitis B del mamífero a tratar. Como se señala anteriormente, se pueden emplear también como composiciones farmacéuticas vectores y células que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican para al menos una hebra de las moléculas de ARNds que se definen en la presente memoria, y pueden, por lo tanto, emplearse también en la presente memoria los métodos descritos para tratar a un sujeto que necesite de intervención médica. Cabe señalar también que estas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas y a los métodos de tratar un sujeto (ser humano) correspondientes relacionados también con enfoques similares a

planteamientos de terapia génica.

Las moléculas de ARNds específicas del Virus de la Hepatitis B como se proporcionan en la presente memoria o las moléculas de ácido nucleico que codifican hebras individuales de estas moléculas inventivas de ARNds, se pueden insertar también en vectores y emplearse como vectores de terapia génica para pacientes humanos. Los vectores de terapia génica se pueden suministrar a un sujeto mediante, por ejemplo, inyección intravenosa, administración local (véase la Patente U.S. 5.328.470) o mediante inyección estereostática (véase, por ejemplo, Chen et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1994) 91:3054-3057). La preparación farmacéutica del vector de terapia génica puede incluir el vector de terapia génica en un diluyente aceptable, o puede comprender una matriz de liberación lenta en la que se embebe el vehículo de administración génica. Alternativamente, cuando el vector de suministro génico completo se puede producir intacto a partir de células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen el sistema de suministro génico.

Las moléculas de ARNds específicas del Virus de la Hepatitis B que modulan la actividad de expresión genética del Virus de la Hepatitis B se pueden expresar a partir de unidades de transcripción insertadas en vectores de ADN o ARN (véase, por ejemplo, Skillern A et al., International PCT Publication N° WO 00/22113). Estos transgenes se pueden introducir como una construcción lineal, un plásmido circular, o un vector viral, que se puede incorporar y heredar como un transgen integrado en el genoma del hospedador. El transgen se puede construir también para permitirle heredarse como un plásmido extracromosomal (Gassmann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1995) 92:1292).

Las hebras individuales de un ARNds se pueden transcribir mediante promotores en dos vectores de expresión separados y co-transfectar en una célula diana. Alternativamente cada hebra individual de ARNds se puede transcribir mediante ambos promotores que se colocan en el mismo plásmido de expresión. Un ARNds se puede expresar como una repetición invertida unida mediante una secuencia de polinucleótidos enlazadora, tal que el ARNds tiene un tallo y una estructura de bucle.

Los vectores de expresión ARNds recombinantes pueden ser plásmidos de ADN o vectores virales. Los vectores virales que expresan ARNds se pueden construir en base a, pero no limitados, a virus adeno-asociados (para consulta, véase Muzyczka et al., *Curr. Topics Micro. Immunol.* (1992) 158:97-129); adenovirus (véase, por ejemplo, Berkner et al., *BioTechniques* (1998) 6:616; Rosenfeld et al. *Science* (1991) 252:431-434; y Rosenfeld et al. *Cell* (1992) 68:143-155); o alfavirus, así como otros conocidos en la técnica. Los retrovirus se han usado para introducir una variedad de genes en muchos tipos de células diferentes, que incluyen células epiteliales, *in vitro* y/o *in vivo* (véase, por ejemplo, Danos y Mulligan, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1998) 85:6460-6464). Los vectores retrovirales recombinantes capaces de transducir y expresar genes insertados en el genoma de una célula se pueden producir por transfección del genoma retroviral recombinante en líneas celulares de empaquetado adecuadas, tal como PA317 y Psi-CRIP (Comette et al., *Human Gene Therapy* (1991) 2:5-10; Cone et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1984) 81:6349). Los vectores adenovirales recombinantes se pueden usar para infectar una amplia variedad de células y tejidos en hospedadores susceptibles (por ejemplo, rata, hámster, perro, y chimpancé) (Hsu et al., *J. Infectious Disease*, (1992) 166:769), y tienen también la ventaja de no requerir células activas mitóticamente para infección.

El promotor que dirige la expresión de ARNds bien en un plásmido de ADN o bien en un vector viral, puede ser una ARN polimerasa I eucariota (por ejemplo, promotor de ARN ribosomal), ARN polimerasa II (por ejemplo, promotor temprano CMV o promotor de actina o promotor snARN U1) o promotor ARN polimerasa III (por ejemplo, promotor snARN U6 o ARN 7SK) o un promotor procariota, por ejemplo, el promotor T7, proporciona el plásmido de expresión que codifica también la ARN polimerasa T7 requerida para la transcripción de un promotor T7. El promotor puede dirigir también la expresión transgénica directa al páncreas (véase por ejemplo, la secuencia reguladora de insulina para el páncreas (Bucchini et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1986) 83:2511-2515).

Además, la expresión del transgen se puede regular de manera precisa, por ejemplo, usando una secuencia reguladora inducible y sistemas de expresión, tal como una secuencia reguladora que es sensible a determinados reguladores fisiológicos, por ejemplo, niveles circulantes de glucosa, u hormonas (Docherty et al., *FASEB J.* (1994) 8:20-24). Tales sistemas de expresión inducibles, adecuados para el control de la expresión transgénica en células o en mamíferos incluyen la regulación mediante ecdisoma, mediante estrógeno, progesterona, tetraciclina, inductores químicos de dimerización, e isopropil-beta-D1-tiogalactopiranosido (IPTG). Un experto en la técnica será capaz de elegir la secuencia reguladora/promotora adecuada en base al uso previsto del transgen de ARNds.

Los vectores recombinantes capaces de expresar las moléculas de ARNds se pueden suministrar como se describe a continuación, y persistir en las células diana. Alternativamente, se pueden usar vectores virales que contemplen la expresión transitoria de moléculas de ARNds. Tales vectores se pueden administrar tantas veces como sea necesario. Una vez expresado, el ARNds se une al ARN diana y modula su función o expresión. La administración de vectores que expresan ARNds puede ser sistémico, tal como mediante administración intravenosa o intramuscular, mediante administración a células diana ex-plantadas de un paciente seguido de la reintroducción en el paciente, o mediante cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

Normalmente los plásmidos de ADN de expresión de ARNds son transfectados en células diana como un complejo

- 5 con transportadores lipídicos catiónicos (por ejemplo oligofectaminas) o con transportadores basados en lípidos no catiónicos (por ejemplo, Transit-TKO™). Se contemplan también transfecciones lipídicas múltiples para diferentes regiones diana mediados por ARNds de un único gen del Virus de la Hepatitis B o múltiples genes del Virus de la Hepatitis B a lo largo de un periodo de una semana o más. La introducción con éxito de los vectores en las células hospedoras se puede controlar empleando varios métodos conocidos. Por ejemplo, la transfección transitoria se puede señalar con un marcador, tal como una marcador fluorescente, tal como proteína verde fluorescente (GFP, de sus siglas en inglés). La transfección estable de células *ex vivo* se puede asegurar empleando marcadores que proporcionen la célula transfectada con resistencia a factores ambientales específicos (por ejemplo, antibióticos y fármacos), tal como resistencia a higromicina B.
- 10 La siguiente descripción detallada divulga cómo producir y utilizar los ARNds y las composiciones que contienen ARNds para inhibir la expresión de un gen diana del Virus de la Hepatitis B, así como composiciones y métodos para tratar enfermedades y trastornos causados por la infección de dicho Virus de la Hepatitis B.

Definiciones

- 15 Por conveniencia, se proporciona a continuación el significado de determinados términos y expresiones empleados en la memoria, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas.

20 “G”, “C”, “A”, “U” y “T” o “dT” respectivamente, indican cada una generalmente un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina, uracilo y desoxitimidina como base, respectivamente. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” también se puede referir a un nucleótido modificado, como se detalla adicionalmente más abajo, o una unidad estructural de reemplazamiento subrogado. Las secuencias que comprenden tales unidades de reemplazamiento son realizaciones de la invención. Como se detalla a continuación, las moléculas de ARNds descritas en la presente memoria pueden comprender también “salientes”, es decir, nucleótidos salientes sin emparejar que no están implicados directamente en la estructura helicoidal doble de ARN formada normalmente mediante el par de “hebra sentido” y “hebra antisentido” definido en la presente memoria. A menudo, tal tramo saliente comprende el nucleótido desoxitimidina, en muchas realizaciones, dos desoxitimidinas en el extremo 3’.

25 Tales salientes se describirán e ilustrarán a continuación.

El término “gen del Virus de la Hepatitis B” como se emplea en la presente memoria, se refiere a los genes necesarios para la replicación y patogénesis del Virus de la Hepatitis B, en particular a los genes que codifican la proteína principal, la polimerasa viral, el antígeno de superficie el antígeno-e y la proteína X y los genes que codifican los fragmentos funcionales de los mismos. El término “gen/secuencia del Virus de la Hepatitis B” no sólo se refiere a la secuencia o secuencias de tipo salvaje, sino también a las mutaciones y alteraciones que pueden comprender dicho gen/secuencia. Por consiguiente, la presente invención no se limita a las moléculas de ARNds específicas proporcionadas en la presente memoria. La invención se refiere también a las moléculas de ARNds que comprenden una hebra antisentido que es al menos el 85% complementaria al tramo de nucleótidos correspondiente de un transcrito de ARN de un gen del Virus de la Hepatitis B que comprende tales mutaciones/alteraciones.

35 Como se emplea en la presente memoria, el término “secuencia de consenso” se refiere a al menos 13 nucleótidos contiguos, preferiblemente al menos 17 nucleótidos contiguos, lo más preferiblemente al menos 19 nucleótidos contiguos, que está altamente conservada entre las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B del genotipo A, B, C y D.

40 Como se emplea en la presente memoria, “secuencia diana” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de la molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen del Virus de la Hepatitis B, que incluye ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primaria.

45 Como se emplea en la presente memoria, el término “hebra que comprende una secuencia” se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe por la secuencia citada para utilizar la nomenclatura de nucleótidos estándar. Sin embargo, como se detalla en la presente memoria, tal “hebra que comprende una secuencia” puede comprender también modificaciones, como nucleótidos modificados.

50 Como se emplea en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término “complementario”, cuando se emplea para describir a una primera secuencia de nucleótidos en relación a una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridar y formar una estructura doble bajo determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido, que comprende la segunda secuencia de nucleótidos. Secuencias “complementarias”, como se emplea en la presente memoria, pueden incluir también, o estar formadas completamente, por pares de bases que no son de Watson-Crick y/o pares de bases formadas a partir de nucleótidos no naturales y modificados, a condición de que se cumplan los requerimientos anteriores con respecto a su capacidad para hibridar.

55 Secuencias referidas como “completamente complementarias” comprenden el apareamiento de bases del oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para el oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos en la longitud completa de la primera y segunda secuencia de nucleótidos.

Sin embargo, cuando una primera secuencia se refiere como “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia de la presente memoria, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar una o más, pero preferiblemente no más de 13 pares de bases desapareadas en la hibridación.

5 Los términos “complementaria”, “completamente complementaria” y “sustancialmente complementaria” se pueden emplear en la presente memoria con respecto al apareamiento de bases entre la hebra sentido y la hebra antisentido de un ARNs, o entre la hebra antisentido de un ARNs y una secuencia diana, como se entenderá a partir del contexto de su uso.

10 El término “ARN de cadena doble”, “molécula ARNs”, o “ARNs”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una molécula de ácido ribonucleico, o a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tienen una estructura doble que comprende dos hebras de ácido nucleico anti-paralelas y sustancialmente complementarias. Las dos hebras que forman la estructura doble pueden ser diferentes porciones de una molécula de ARN más grande, o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos hebras son parte de una molécula más grande, y por lo tanto, están conectadas mediante una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ y el extremo 5’ de la otra hebra respectiva formando la estructura doble, la cadena de ARN de conexión se refiere como un “bucle de horquilla”. Cuando las dos hebras están conectadas covalentemente por medio de otra cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ de una hebra y el extremo 5’ de la otra hebra respectiva formando la estructura doble, la estructura de conexión se denomina como un “enlazante”. Las hebras de ARN pueden tener el mismo o diferente número de nucleótidos. Además de la estructura doble, un ARNs puede comprender uno o más nucleótidos salientes. Los nucleótidos en dichos “salientes” pueden comprender entre 0 y 5 nucleótidos, conforme al cual “0” significa sin nucleótido o nucleótidos adicionales que forma o forman un “saliente”, mientras que “5” significa cinco nucleótidos adicionales en las hebras individuales del ARNs doble. Estos “salientes” opcionales se localizan en el extremo 3’ de las hebras individuales. Como se detallará a continuación, también pueden ser útiles moléculas de ARNs que comprenden sólo un “saliente” en una de las dos hebras, e incluso ventajosas en el contexto de esta invención. El “saliente” comprende preferiblemente entre 0 y 2 nucleótidos. Lo más preferible es que dos nucleótidos “dT” (desoxitimidina) se encuentren en el extremo 3’ de ambas hebras de los ARNs. Se pueden usar también como salientes dos nucleótidos “U” (uracilo) en el extremo 3’ de ambas hebras de los ARNs. Por consiguiente, un “nucleótido saliente” se refiere a un nucleótido o nucleótidos sin aparear que sobresale o sobresalen de la estructura doble de un ARNs cuando un extremo 3’ de una hebra del ARNs se extiende más allá del extremo 5’ de la otra hebra, o viceversa. Por ejemplo, la hebra antisentido comprende 23 nucleótidos y la hebra sentido comprende 21 nucleótidos, formando un saliente de dos nucleótidos en el extremo 3’ de la hebra antisentido. Preferiblemente, el saliente de dos nucleótidos son completamente complementarios al ARNm del gen diana. “Romo” o “extremo romo” significa que no hay nucleótidos desapareados en el extremo de los ARNs, es decir, sin nucleótido saliente. Un ARNs de “extremo romo” es un ARNs de cadena doble a lo largo de su longitud completa, es decir, sin nucleótidos salientes en ambos extremos de la molécula.

35 El término “hebra antisentido” se refiere a la hebra de un ARNs que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana. Como se emplea en la presente memoria, el término “región de complementariedad” se refiere a la región en la hebra antisentido que es sustancialmente complementaria a una secuencia, por ejemplo, una secuencia diana. Cuando la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia diana, los desapareamientos que más se toleran están fuera de los nucleótidos 2-7 del extremo 5’ de la hebra antisentido.

El término “hebra sentido”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la hebra de un ARNs que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra antisentido. “Sustancialmente complementaria” significa que preferiblemente al menos el 85% de los nucleótidos de solapamiento en la hebra sentido y antisentido son complementarios.

45 “Introducir en una célula”, cuando se refiere a un ARNs, significa facilitar la toma o absorción en la célula, como se entiende por los expertos en la técnica. La absorción o toma de ARNs puede ocurrir a través de procesos celulares difusos o activos sin ayuda, o mediante agentes o dispositivos auxiliares. El significado de este término no se limita a células *in vitro*; un ARNs se puede también “introducir en una célula”, cuando la célula es parte de un organismo vivo. En tal caso, la introducción en la célula incluirá la administración al organismo. Por ejemplo, para una administración *in vivo*, el ARNs se puede inyectar en un lugar del tejido o administrarse sistémicamente. Por ejemplo, está previsto que las moléculas ARNs de esta invención se administren a un sujeto que necesite de intervención médica. Tal administración puede comprender la inyección de los ARNs, el vector o una célula de esta invención en un sitio enfermo en dicho sujeto, por ejemplo, en células/tejidos hepáticos o en tejidos/células cancerosas, como un tejido canceroso hepático. Además, la inyección está preferiblemente en estrecha proximidad al tejido enfermo previsto. La introducción *in vitro* en una célula incluye métodos conocidos en la técnica, tales como electroporación y lipofección.

Como se emplea en la presente memoria, “enfermedades/trastornos hepáticos crónicos” se refiere a la anomalía funcional del hígado durante más de seis meses que puede ser causada por la infección del virus. Un ejemplo de una enfermedad/trastorno hepático crónico es la hepatitis crónica (CH).

60 El término “inflamación” como se emplea en la presente memoria se refiere a la respuesta biológica del tejido

corporal a una lesión, irritación, o enfermedad que se puede causar por estimulación nociva, por ejemplo, patógenos, células dañadas, o irritantes. La inflamación se caracteriza normalmente por dolor e hinchazón. La inflamación se entiende por abarcar ambas respuestas agudas, en las que están activos los procesos inflamatorios (por ejemplo, neutrófilos y leucocitos), y respuestas crónicas, que están marcadas por procesos lentos, un cambio en el tipo de célula presente en el sitio de inflamación, y la formación de tejido conectivo. Un ejemplo de una enfermedad causada por inflamación es la fibrosis.

El término “afecciones fibróticas” como se emplea en la presente memoria se refiere al problema funcional de órganos que puede estar causado por el crecimiento de tejido fibroso. Un ejemplo de tal tipo de enfermedad es la cirrosis hepática (HC).

El término “proliferar” y “proliferación” como se emplea en la presente memoria se refiere a células que experimentan mitosis. A lo largo de esta aplicación, el término “trastorno proliferativo” se refiere a cualquier enfermedad/trastorno marcado por la proliferación indeseada o anormal de tejido. Como se emplea en la presente memoria, el término “trastorno proliferativo” se refiere también a las condiciones en las que el crecimiento sin regular y/o anormal de células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad indeseada, que puede ser cancerosa o no cancerosa.

Los cánceres a tratar comprenden, pero de nuevo no se limitan al cáncer hepático, por el cual dicho cáncer hepático puede seleccionarse, entre otros, del grupo que consiste en carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, un cáncer hepático mixto, un cáncer derivado del tejido mesenquimal, un sarcoma hepático o un colangiocarcinoma.

El término “silenciar”, “inhibe la expresión de” y “reducción”, en tanto se refieren a un gen del Virus de la Hepatitis B, en la presente memoria se refieren al menos a la supresión parcial de la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B, como se manifiesta por la disminución de la cantidad de ARNm transcrito a partir de un gen del Virus de la Hepatitis B que se puede aislar a partir de una primera célula o grupo de células en las que se transcribe un gen del Virus de la Hepatitis B y las cuales se ha tratado o se han tratado de manera tal que se inhibe la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idénticas a la primera célula o grupo de células pero que no se ha tratado o se han tratado (células control). El grado de inhibición se expresa normalmente en términos de

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

Alternativamente, el grado de inhibición se puede proporcionar en términos de una reducción de un parámetro que está unido funcionalmente a la transcripción genética del Virus de la Hepatitis B, por ejemplo, la cantidad de proteína codificada por un gen del Virus de la Hepatitis B que se secreta por una célula, o el número de células que manifiestan un determinado fenotipo.

Como se ilustra en los ejemplos adjuntos y en las Tablas adjuntas proporcionadas en la presente memoria, las moléculas de ARNs inventivas son capaces de inhibir la expresión de un Virus de la Hepatitis B en al menos el 80% de los ensayos *in vitro*, es decir, *in vitro*. El término “*in vitro*” como se emplea en la presente memoria incluye pero no se limita a ensayos de cultivo celular. El experto en la técnica puede determinar fácilmente tal tasa de inhibición y los efectos relacionados, en particular a la luz de los ensayos proporcionados en la presente memoria.

El término “fuera de la diana” como se emplea en la presente memoria se refiere a todos los ARNm del transcriptoma que se predicen mediante métodos *in silico* para hibridar los ARNs descritos en base a la complementariedad de secuencia. Los ARNs de la presente invención preferiblemente inhiben de manera específica la expresión genética del Virus de la Hepatitis B, es decir, no inhiben la expresión de fuera de la diana.

El término “vida media” como se emplea en la presente memoria es una medida de estabilidad de un compuesto o molécula y se puede ensayar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica, especialmente a la luz de los ensayos proporcionados en la presente memoria.

El término “no inmunoestimulador” como se emplea en la presente memoria se refiere a la ausencia de cualquier inducción de una respuesta inmunológica mediante las moléculas ARNs inventivas. Los métodos para determinar respuestas inmunológicas son bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante ensayo de la liberación de citoquinas, como se describe en la sección de ejemplos.

Los términos “tratar”, “tratamiento”, y similar, significa en el contexto de esta invención el alivio o reducción de un trastorno relacionado con la infección por el Virus de la Hepatitis B, como enfermedades/trastornos hepáticos crónicos, inflamación, afecciones fibróticas y trastornos proliferativos, como cánceres.

Como se emplea en la presente memoria, una “composición farmacéutica” comprende una cantidad eficaz farmacológicamente de al menos un tipo de ARNs y un vehículo aceptable farmacéuticamente. Sin embargo, tal “composición farmacéutica” puede comprender también hebras individuales de tales moléculas ARNs o un vector o vectores descritos en la presente memoria que comprenden una secuencia reguladora unida operablemente a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una hebra de un sentido o una hebra antisentido comprendida en los ARNs de esta invención. También se contempla que se puedan emplear como “composiciones farmacéuticas”,

células, tejidos u órganos aislados que expresan o comprenden los ARNds definidos en la presente memoria. Como se emplea en la presente memoria, “cantidad eficaz farmacológicamente”, “cantidad eficaz terapéuticamente”, o simplemente “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un ARN eficaz para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo intencionado.

- 5 El término “vehículo aceptable farmacéuticamente” se refiere a un vehículo para la administración de un agente terapéutico. Tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución salina reguladora, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. El término excluye específicamente medios de cultivo celulares. Para fármacos administrados oralmente, vehículos aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, excipientes aceptables farmacéuticamente, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes, como son conocidos por los expertos en la técnica.

10 Se contempla en particular que el vehículo aceptable farmacéuticamente permita la administración sistémica de los ARNds de esta invención. Aunque también se contempla la administración entérica, también son factibles vías de administración a un paciente que necesita de intervención médica de los compuestos de esta invención, la administración parenteral y la transdérmica o la administración a través de mucosas (por ejemplo, insuflación, bucal, vaginal, anal), así como la inhalación del fármaco. Cuando se emplea la administración parenteral, esta puede comprender la inyección directa de los compuestos de esta invención en el tejido enfermo o al menos en estrecha proximidad. Sin embargo, también están dentro de la técnica del artesano, por ejemplo, el médico responsable, la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, intratecal y otras administraciones de los compuestos de esta invención.

15 Para uso intramuscular, subcutáneo e intravenoso, las composiciones farmacéuticas de la invención se proporcionarán generalmente en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH e isotonicidad adecuados. En una realización preferida, el vehículo consiste exclusivamente en un tampón acuoso. En este contexto, “exclusivamente” significa que no están presentes agentes auxiliares o sustancias encapsuladoras que podrían afectar o mediar la absorción de ARNds en las células que expresan un gen del Virus de la Hepatitis B. Las suspensiones acuosas según la invención pueden incluir agentes de suspensión, tales como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidina y goma de tragacanto, y un agente humectante, tal como lecitina. Conservadores adecuados para suspensiones acuosas incluyen etil y n-propil p-hidroxibenzoato. Las composiciones farmacéuticas útiles según la invención incluyen también formulaciones encapsuladas para proteger los ARNds frente a la rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluyen implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden emplear polímeros biodegradables, biocompatibles, tal como etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Se pueden emplear también como vehículos aceptables farmacéuticamente suspensiones liposomales y anticuerpos bi-específicos. Éstos se pueden preparar según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describen en la publicación PCT WO91/06309 y WO2011/003780 que se incorporan por referencia en la presente memoria.

20 Como se emplea en la presente memoria, una “célula transformada” es una célula en la que se ha introducido al menos un vector a partir del cual se puede expresar una molécula ARNds o al menos una hebra de tal molécula ARNds. Preferiblemente tal vector es un vector que comprende una secuencia reguladora unida operablemente a una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una hebra sentido o hebra antisentido de un ARNds de la presente invención.

Se puede esperar razonablemente que ARNds más cortos que comprenden una de las secuencias de las Tablas 1 y 4 sólo con unos pocos nucleótidos en uno o ambos extremos pueden ser similarmente eficaces en comparación con los ARNds descritos anteriormente.

- 45 Las moléculas ARNds inventivas comprenden 1-19 nucleótidos de las secuencias dadas.

Como se señaló anteriormente, en la mayoría de las realizaciones de esta invención, las moléculas ARNds proporcionadas en la presente memoria comprenden una longitud doble (es decir, sin “salientes”) de aproximadamente 16 a aproximadamente 30. Son particularmente útiles longitudes dobles de ARNds de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos. Lo más preferido son las estructuras dobles con una longitud de 19 nucleótidos. En las moléculas ARNds inventivas, la hebra antisentido es al menos parcialmente complementaria a la hebra sentido.

Los ARNds de la invención pueden contener uno o más desapareamientos con la secuencia diana, tal como no más de 13 desapareamientos. Si la hebra antisentido de los ARNds contienen desapareamientos con la secuencia diana, es preferible que el área de desapareamiento no se localice dentro de 2-7 nucleótidos del extremo 5' de la hebra antisentido. En otra realización es preferible que el área de desapareamiento no se localice dentro de 2-9 nucleótidos del extremo 5' de la hebra antisentido.

Como se mencionó anteriormente, al menos un extremo/hebra de los ARNds pueden tener un saliente monocatenario de 1 a 5 nucleótidos, preferiblemente 1 ó 2. Los ARNs que tienen al menos un nucleótido saliente

5 tienen, de manera inesperada, propiedades inhibitorias superiores que sus homólogos de punta roma. Por otra parte, los presentes inventores han descubierto que la presencia de un único nucleótido saliente incrementa la actividad de interferencia de los ARNds, sin afectar a su estabilidad general. Los ARNds que tienen un único saliente han demostrado ser particularmente estables y eficaces *in vivo*, así como en una variedad de células, medios de cultivo celulares, sangre, y suero. Preferiblemente, el saliente monocatenario se localiza en el extremo 3' terminal de la hebra antisentido o, alternativamente, en el extremo 3' terminal de la hebra sentido. Los ARNds pueden tener también un extremo romo, localizado preferiblemente en el extremo 5' de la hebra antisentido. Preferiblemente, la hebra antisentido de los ARNds tiene un nucleótido saliente en el extremo 3', y el extremo 5' es romo. En otra realización, uno o más de los nucleótidos en el saliente se reemplaza por un nucleósido tiofosfato.

10 Los ARNds de la presente invención se pueden también modificar químicamente para mejorar la estabilidad. Los ácidos nucleicos de la invención se pueden sintetizar y/o modificar mediante métodos bien establecidos en la técnica. Las modificaciones químicas pueden incluir, pero no se limitan a, modificaciones 2', introducción de bases no naturales, unión covalente a un ligando, y reemplazo de enlaces fosfato por enlaces tiofosfato, desoxitimidinas invertidas. En esta realización, la integridad de la estructura doble se incrementa por al menos uno, y preferiblemente dos, enlaces químicos. Los enlaces químicos se pueden conseguir mediante cualquier variedad de técnicas bien conocidas, por ejemplo, mediante la introducción de enlaces covalentes, iónicos o de hidrógeno; interacciones hidrofóbicas, interacciones de van der Waals o interacciones de apilamiento; mediante coordinación del ión metálico, o a través del uso de análogos de purina. Preferiblemente, los grupos químicos que se pueden usar para modificar los ARNds incluyen, sin limitación, azul de metileno; grupos bifuncionales, preferiblemente bis-(2-cloroetil)amina; N-acetil-N'-(p-glioxibenzoil)cistamina; 4-tiouracilo; y psoraleno. En una realización preferida, el enlazador es un enlazador hexaetilenglicol. En este caso, los ARNds se producen mediante síntesis en fase sólida y el enlazador hexaetilenglicol se incorpora según los métodos estándar (por ejemplo, Williams DJ y Hall KB, *Biochem.* (1996) 35:14665-14670). En una realización particular, el extremo 5' de la hebra antisentido y el extremo 3' de la hebra sentido están químicamente unidas a través de un enlazador etilenglicol. En otra realización, al menos un nucleótido de los ARNds comprenden un grupo fosforotioato o fosforoditioato. El enlace químico en los extremos de los ARNds se forma preferiblemente mediante enlaces triple hélice.

Un enlace químico se puede formar mediante uno o varios grupos de unión, en donde tales grupos de unión son preferiblemente poli-(oxifosfinicoxi-1,3-propandiol) y/o cadenas de polietilenglicol. Un enlace químico se puede formar también mediante análogos de purina introducidos en la estructura de cadena doble en lugar de las purinas. Un enlace químico se puede formar mediante unidades de azabenceno introducidas en la estructura de cadena doble. Un enlace químico se puede formar mediante análogos de nucleótidos ramificados en lugar de introducir nucleótidos en la estructura de cadena doble. Se puede introducir un enlace químico mediante luz ultravioleta.

Se pueden modificar los nucleótidos en una o ambas hebras monocatenarias para prevenir o inhibir la activación de enzimas celulares, por ejemplo, determinadas nucleasas. Las técnicas para inhibir la activación de enzimas celulares son conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, modificaciones 2'-amino, modificaciones del azúcar 2-amino, modificaciones del azúcar 2'-F, modificaciones del azúcar 2'-alquilo, modificaciones de la estructura no cargada, modificaciones morfolino, modificaciones 2'-O-metil, y fosforamidato (véase, por ejemplo, Wagner, *Nat. Med.* (1995) 1:1116-8). Por tanto, al menos un grupo 2'-hidroxilo de los nucleótidos en un ARNds se reemplaza por un grupo químico, preferiblemente por un grupo 2'-amino o 2'-metilo. También, se puede modificar al menos un nucleótido para formar un nucleótido bloqueado. Tal nucleótido bloqueado contiene un puente metileno que conecta el oxígeno 2' de ribosa con el carbono 4' de ribosa. La introducción de un nucleótido bloqueado en un oligonucleótido mejora la afinidad hacia secuencias complementarias e incrementa la temperatura de fusión en varios grados.

Las modificaciones de las moléculas de ARNds proporcionadas en la presente memoria pueden influir positivamente en su estabilidad *in vivo*, así como *in vitro* y pueden mejorar también su administración al lado diana (afectado). Además, tales modificaciones estructurales y químicas pueden influir positivamente en las reacciones fisiológicas hacia las moléculas de ARNds en la administración, por ejemplo, la liberación de citoquinas, que es suprimida preferiblemente. Tales modificaciones químicas y estructurales son conocidas en la técnica y, entre otros, se ilustran en Nawrot *Current Topics in Med Chem*, (2006) 6:913:925.

50 Conjugado un ligando a un ARNds puede mejorar su absorción celular, así como el direccionamiento a un tejido particular. En determinados casos, un ligando hidrofóbico se conjuga al ARNds para facilitar la permeación de la membrana celular. Alternativamente, el ligando conjugado al ARNds es un sustrato para endocitosis mediada por un receptor. Estos planteamientos se han empleado para facilitar la permeación celular de los oligonucleótidos antisentido. Por ejemplo, el colesterol se ha conjugado a varios oligonucleótidos antisentido que dan como resultado compuestos que son sustancialmente más activos en comparación con sus análogos no conjugados (véase, Manoharan M. *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* (2002) 12:103). Otros compuestos lipofílicos que se han conjugado a oligonucleótidos incluyen el ácido(1-pireno)butírico, 1,3-bis-O-(hexadecil)glicerol, y mentol. Un ejemplo de un ligando para endocitosis mediada por receptor es ácido fólico. El ácido fólico entra en la célula mediante endocitosis mediada por el receptor folato. Los compuestos ARNds que tienen ácido fólico se transportarán eficazmente a la célula a través de endocitosis mediada por el receptor folato. La unión del ácido fólico al extremo 3' de un oligonucleótido da como resultado un incremento de la absorción del oligonucleótido (Li S, Deshmukh HM, y Huang L, *Pharm. Res.* (1998) 15:1540). Otros ligandos que se han conjugado a oligonucleótidos incluyen

polietilenglicoles, grupos carbohidrato, agentes de reticulación, conjugados de porfirina, y administración de péptidos.

5 En determinados casos, la conjugación de un ligando catiónico a oligonucleótidos a menudo da como resultado una resistencia mejorada a nucleasas. Ejemplos representativos de ligandos catiónicos son propilaluminio y dimetilpropilaluminio. Curiosamente, los oligonucleótidos antisentido se presentaron por retener su alta afinidad de unión por el ARNm cuando el ligando catiónico se dispersó a través del oligonucleótido. Véase Manaharan M, *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* (2002) 12:103 y referencias en ella.

10 Los ARNs conjugados al ligando se pueden sintetizar mediante el uso de un ARNs que tiene una funcionalidad reactiva colgante, tal como que se deriva de la unión de una molécula de enlace en los ARNs. Este oligonucleótido puede reaccionar directamente con ligandos disponibles comercialmente, ligandos que se sintetizan teniendo en cuenta la variedad de grupos protectores, o ligandos que tienen una porción de enlace unida a ella. Los métodos facilitan la síntesis de ARNs conjugados a ligandos mediante el uso de monómeros de nucleósido que se han conjugado apropiadamente con ligandos y que se pueden unir además a un material de soporte sólido. Tales conjugados de nucleósido-ligando, unidos opcionalmente a un material de soporte sólido, se pueden preparar a través de la reacción de un ligando de unión a un suero seleccionado con una parte de enlace localizada en la posición 5' de un nucleósido u oligonucleótido. En determinados casos, un ARNs que tiene un ligando aralquilo unido al extremo 3' del ARNs se prepara uniendo primero covalentemente un bloque de construcción monomérica a un soporte de vidrio de poro controlado a través de un grupo aminolaquilo de cadena larga. Entonces, los nucleótidos se unen al bloque de construcción monomérica unido al soporte sólido, a través de técnicas de síntesis de fase sólida estándar. El bloque de construcción monomérica puede ser un nucleósido u otro compuesto orgánico que sea compatible con la síntesis en fase sólida.

Los ARNs empleados en los conjugados se pueden producir de manera conveniente y rutinaria mediante la técnica bien conocida de la síntesis en fase sólida. Se conoce también el uso de técnicas similares para preparar otros oligonucleótidos, tales como los fosforotioatos y los derivados alquilados.

25 Respecto a las enseñanzas sobre la síntesis de oligonucleótidos modificados particulares, se pueden encontrar en las siguientes patentes U.S.: Patente U.S. Nº 5.218.105, basada en oligonucleótidos conjugados de poliamina; Pat. U.S. Nº 5.541.307, basada en oligonucleótidos que tienen estructuras modificadas; Pat. U.S. Nº 5.521.302, basada en los procesos para preparar oligonucleótidos que tienen enlaces de fósforo quirales; Pat. U.S. Nº 5.539.082, basada en ácidos nucleicos peptídicos; Pat. U.S. Nº 5.554.746, basada en oligonucleótidos que tienen estructuras β -lactama; Pat. U.S. Nº 5.571.902, basada en métodos y materiales para la síntesis de oligonucleótidos; Pat. U.S. Nº 5.578.718, basada en nucleósidos que tienen grupos alquiltio, en donde tales grupos se pueden emplear como enlazantes para otras partes unidas a cualquiera de las posiciones del nucleósido; Pat. U.S. Nº 5.587.361 basada en oligonucleótidos que tienen uniones fosforotioato de elevada pureza quiral; Pat. U.S. Nº 5.506.351, basada en los procesos para la preparación de 2'-O-alquilguanósina y compuestos relacionados, que incluyen los compuestos 2,6-diaminopurina; Pat. U.S. Nº 5.587.469, basada en oligonucleótidos que tienen purinas sustituidas en N-2; Pat. U.S. Nº 5.587.470, basada en oligonucleótidos que tienen 3-desazapurinas; Pat. U.S. Nº 5.608.046, basada en análogos de nucleósidos 4'-desmetil conjugados; Pat. U.S. Nº 5.610.289, basada en análogos de oligonucleótidos modificados en la estructura; Pat. U.S. Nº 6.262.241, basada, entre otras cosas, en métodos para sintetizar 2'-fluoro-oligonucleótidos.

40 En ARNs conjugados al ligando y nucleósidos unidos a secuencias específicas que tienen una molécula ligando, los oligonucleótidos y oligonucleósidos se pueden ensamblar en un sintetizador de oligonucleótidos adecuado empleando precursores de nucleótidos o nucleósidos estándar, o precursores conjugados de nucleótidos o nucleósidos que tienen de por sí la porción de unión, precursores conjugados de nucleótidos o nucleósidos que tienen de por sí la molécula ligando, o bloques de construcción que tienen el ligando no nucleosídico.

45 Cuando se emplean precursores conjugados de nucleótidos que tienen de por sí la porción de unión, normalmente se completa la síntesis de los nucleósidos que se unen a la secuencia específica, y la molécula ligando reacciona después con la porción de enlace para formar el oligonucleótido conjugado al ligando. Los conjugados de oligonucleótidos relacionados con una variedad de moléculas, tales como esteroides, vitaminas, lípidos y moléculas marcadoras, se han descrito previamente (véase, Manoharan et al., Solicitud PCT WO93/07883). En una realización preferida, los oligonucleótidos o nucleósidos enlazadores de la invención se sintetizan mediante un sintetizador automático empleando fosforamiditas derivadas de conjugados de nucleósido-ligando además de fosforamiditas disponibles comercialmente.

55 La incorporación de un grupo 2'-O-metilo, 2'-O-etilo, 2'-O-propilo, 2'-O-alilo, 2'-O-aminoalquilo o 2'-desoxi-2'-fluoro en nucleósidos de un oligonucleótido confiere propiedades de hibridación mejoradas al oligonucleótido. Además, los oligonucleótidos que contienen estructuras de fosforotioato han mejorado la estabilidad nucleasa. Por tanto, los nucleósidos de unión, funcionalizados, de la invención se pueden complementar para que incluyan bien cualquiera o ambas estructuras fosforotioato o un grupo 2'-O-metilo, 2'-O-etilo, 2'-O-propilo, 2'-O-alilo, 2'-O-aminoalquilo o 2'-desoxi-2'-fluoro.

Las secuencias de nucleósidos funcionalizados que poseen un grupo amino en el extremo 5' se pueden preparar

empleando un sintetizador de ADN, y después hacerlo reaccionar con un derivado de éster activo de un ligando seleccionado. Los derivados de éster activo son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ésteres activos representativos incluyen ésteres de N-hidroxisuccinimidina, ésteres tetrafluorofenólicos, ésteres pentafluorofenólicos y ésteres pentaclorofenólicos. La reacción del grupo amino y el éster activo produce un oligonucleótido en el que el ligando seleccionado se une en la posición 5' a través de un grupo de enlace. El grupo amino en el extremo 5' se puede preparar empleando un reactivo C6 5'-amino-modificador. En una realización preferida, las moléculas ligando se pueden conjugar a oligonucleótidos en la posición 5' mediante el empleo de un ligando-nucleósido fosforamidita en donde el ligando se une al grupo 5'-hidroxilo directa o indirectamente a través de un enlazador. Tales ligando-nucleósido fosforamiditas se usan normalmente al final de un proceso de síntesis automática para proporcionar un oligonucleótido conjugado a un ligando que tiene el ligando en el extremo 5'.

La preparación de nucleótidos conjugados al ligando puede comenzar con la selección de moléculas precursoras apropiadas para construir la molécula de ligando. Normalmente, el precursor es un derivado protegido de manera adecuada de los nucleósidos empleados normalmente. Por ejemplo, los precursores sintéticos para la síntesis de los oligonucleótidos conjugados al ligando de la invención incluyen, pero no se limitan a, 2'-aminoalcoxi-5'-ODMT-nucleósidos, 2'-6-aminoalquilamino-5'-ODMT-nucleósidos, 5'-6-aminoalcoxi-2'-desoxi-nucleósidos, 5'-6-aminoalcoxi-2'-protegido-nucleósidos, 3'-6-aminoalcoxi-5'-ODMT-nucleósidos, y 3'-aminoalquilamino-5'-ODMT-nucleósidos que se pueden proteger en la parte de la nucleobase de la molécula. Los métodos para la síntesis de tales precursores de nucleósido protegidos unidos a amino son bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

En muchos casos, los grupos protectores se emplean durante la preparación de los compuestos de la invención. Como se emplea en la presente memoria, el término "protegido" significa que la porción indicada tiene un grupo protector adjunto al respecto. Los compuestos pueden contener uno o más grupos protectores. En los métodos se puede emplear una amplia variedad de grupos protectores. En general, los grupos protectores prestan funcionalidades químicas inertes para condiciones de reacción específicas, y se pueden añadir o eliminar de tales funcionalidades en una molécula sin perjudicar sustancialmente al resto de la molécula.

Los grupos protectores en general y los grupos protectores de hidroxilo en particular, son bien conocidos en la técnica (Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Capítulo 2, 2ª ed., John Wiley e Hijos, Nueva York, 1991). Los grupos protectores amino estables para tratamiento ácido se eliminan selectivamente con tratamiento base, y se emplean para producir grupos amino reactivos disponibles selectivamente por sustitución. Ejemplos de tales grupos son el Fmoc y varios carbamatos sulfoniletil sustituidos ejemplificados por el grupo Nsc.

Grupos protectores de amino adicionales incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores carbamato, tal como 2-trimetilsilietoxicarbonilo (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonilo (Bpoc), t-butoxicarbonilo (BOC), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenil-metiloxicarbonilo (Fmoc), y benciloxicarbonilo (Cbz); grupos protectores de amida, tales como formilo, acetilo, trihaloacetilo, benzoilo, y nitrofenilacetilo; grupos de protección de sulfonamida, tal como 2-nitrobencenosulfonilo; y grupos protectores de imina e imida cíclica, tal como ftalimido y ditiasuccinoilo. Los compuestos de la invención también abarcan los equivalentes de estos grupos protectores de amino.

Muchos soportes sólidos están disponibles comercialmente y un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente un soporte sólido para usarlo en las etapas de síntesis en fase sólida. En determinadas realizaciones, se emplea un soporte universal. Un soporte universal, bien conocido en la técnica, permite la preparación de oligonucleótidos que tienen nucleótidos inusuales o modificados localizados en el extremo 3' del oligonucleótido. Además, se ha informado que el oligonucleótido se puede separar del soporte universal bajo condiciones de reacción más suaves cuando el oligonucleótido se une al soporte sólido a través de un grupo sin-1,2-acetoxifosfato que experimenta hidrólisis básica más fácilmente. Véase, Guzaev AI, y Manoharan MJ. *Am. Chem. Soc.* (2003) 125:2380.

Los nucleósidos están unidos mediante enlaces internucleósidos covalentes que contienen fósforo o mediante enlaces internucleósido que no contienen fósforo. Con fines de identificación, tales nucleósidos conjugados se pueden caracterizar como nucleósidos que tienen un ligando o como conjugados de nucleósido-ligando. Los nucleósidos unidos que tienen un ligando aralquilo conjugado a un nucleósido dentro de su secuencia demostrarán una actividad ARNs mejorada cuando se comparan con compuestos ARNs similares que no están conjugados.

Los oligonucleótidos conjugados ligando-aralquilo incluyen también conjugados de oligonucleótidos y nucleósidos unidos en donde el ligando se une directamente al nucleósido o nucleótido sin el intermedio de un grupo enlazante. El ligando se puede unir, a través de grupos de unión, a un grupo carboxilo, amino u oxo. Grupos de unión típicos pueden ser grupos éster, amida o carbamato.

Ejemplos específicos de oligonucleótidos modificados previstos para emplear en oligonucleótidos conjugados al ligando incluyen oligonucleótidos que contienen estructuras o uniones internucleósidos modificados no naturales. Como se define aquí, los oligonucleótidos que tienen estructuras o uniones internucleósidos modificados incluyen aquellos que mantienen un átomo de fósforo en la estructura y aquellos que no tienen un átomo de fósforo en la estructura. Para los propósitos de la invención, los oligonucleótidos modificados que no tienen un átomo de fósforo en su estructura interazúcar se pueden considerar también por ser oligonucleósidos.

Modificaciones químicas de oligonucleótidos específicas se describen a continuación. No es necesario en un

compuesto dado que esté modificado en todas las posiciones uniformemente. En cambio, se puede incorporar más de una modificación en un compuesto ARNs único o incluso en un único nucleótido del mismo.

Estructuras o uniones internucleósidos modificados preferidos incluyen, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, metilo y otros alquil fosfonatos que incluyen 3'-alquileo fosfonatos y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen 3'-amino fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionalquilfosfonatos, tionalquilfosfotriésteres, y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos unidos 2'-5' de estos, y aquellos que tienen polaridad invertida en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos se unen 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. Se incluyen también varias sales, sales mezcladas y formas ácidas libres.

10 Patentes de los Estados Unidos representativas para la preparación de los enlaces anteriores que contienen un átomo de fósforo incluyen, pero no se limitan a, las Pat. U.S. N^{os} 4.469.863, 5.023.243, 5.264.423, 5.321.131, 5.399.676, 5.405.939, 5.453.496, 5.455.233, y 5.466.677.

15 Estructuras o enlaces internucleósidos modificados preferidos que no incluyen un átomo de fósforo dentro de sí (es decir, oligonucleósidos) tienen estructuras que están formados mediante enlaces interazúcar alquilo o cicloalquilo de cadena corta, enlaces interazúcar mixtos de heteroátomo y alquilo o cicloalquilo, o uno o más enlaces interazúcar heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. Estos incluyen los que tienen enlaces morfolino (formados en parte a partir de la porción de azúcar de un nucleósido); estructuras siloxano; estructuras sulfuro, sulfóxido y sulfona; estructuras formacetilo y tioformacetilo; estructuras metileno formacetilo y tioformacetilo; estructuras que contienen alqueno; estructuras sulfamato; estructuras metilénimino y metilénhidracino; estructuras sulfonato y sulfonamida; 20 estructuras amida; y otras que tienen partes componentes mixtas N, O, S y CH₂.

Patentes de los Estados Unidos representativas relativas a la preparación de los oligonucleósidos anteriores incluyen, pero no se limitan a, las Pat. U.S. N^{os} 5.034.506, 5.214.134, 5.216.141, 5.264.562, 5.466.677, 5.470.967, 5.489.677, 5.602.240, y 5.663.312.

25 En otros oligonucleótidos miméticos preferidos, tanto el enlace de azúcar como el internucleósido, es decir, la estructura, de las unidades del nucleósido se reemplazan por nuevos grupos. Las unidades de la nucleobase se mantienen durante la hibridación con un compuesto diana de ácido nucleico adecuado. Uno de tales oligonucleótidos, un oligonucleótido mimético, que ha demostrado tener excelentes propiedades de hibridación, es referido como un ácido nucleico peptídico (PNA, de sus siglas en inglés). En compuestos PNA, la estructura de azúcar de un oligonucleótido se reemplaza con una estructura que contiene amida, en particular por una estructura de aminoetilglicina. Las nucleobases se mantienen y se unen directa o indirectamente a átomos de la porción amida de la estructura. Se pueden encontrar enseñanzas de los compuestos PNA, por ejemplo, en la Pat. U.S. N^o 5.539.082.

35 Algunas realizaciones preferidas de la invención emplean oligonucleótidos con enlaces fosforotioato y oligonucleósidos con estructuras de heteroátomo, y en particular -CH₂-NH-O-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-O-CH₂- [conocido como una estructura metileno (metilimino) o MMI], -CH₂-O-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, y -O-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, [en donde la estructura fosfodiéster nativa se representa como -O-P-O-CH₂-] de la Pat. U.S. N^o 5.489.677, y las estructuras amida de la Pat. U.S. N^o 5.602.240 mencionada anteriormente. También son preferidos los oligonucleótidos que tienen estructuras esqueléticas de morfolino de la Pat. U.S. N^o 5.034.506 anteriormente mencionada.

40 Los oligonucleótidos empleados en los oligonucleótidos de ligando-conjugado pueden comprender adicional o alternativamente modificaciones o sustituciones de la nucleobase (a menudo referida en la técnica simplemente como "base"). Como se emplea en la presente memoria, nucleobases "sin modificar" o "naturales" incluyen bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timidina (T), citosina (C), y uracilo (U). Nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas y naturales, tales como 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetil 45 citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metil y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-propil y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinil uracilo y citosina, 6-azo uracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halógeno, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquil, 8-hidroxil y otros 8-adeninas y guaninas sustituidas, 5-halógeno, particularmente 5-bromo, 5-triofluorometil y otros 5-uracilos y citosinas sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-desazaguanina y 7-desazaadenina y 3-desazaguanina y 3-desazaadenina.

Otras nucleobases incluyen aquellas descritas en la Pat. U.S. N^o 3.687.808, o disponibles comercialmente o conocidas de otra manera en la técnica. Determinadas de estas nucleobases son particularmente útiles para incrementar la afinidad de unión de los oligonucleótidos de la invención. Estos incluyen pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y N-2, N-6 y O-6 purinas sustituidas, incluyendo 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina. Las sustituciones 5-metilcitosina han demostrado incrementar la estabilidad del dúplex de ácido nucleico en 0,6-1,2°C y actualmente son las sustituciones de base preferidas, incluso más particularmente cuando se combinan con modificaciones de azúcar 2'-metoxietil.

Patentes de los Estados Unidos representativas referentes a la preparación de determinadas de las nucleobases

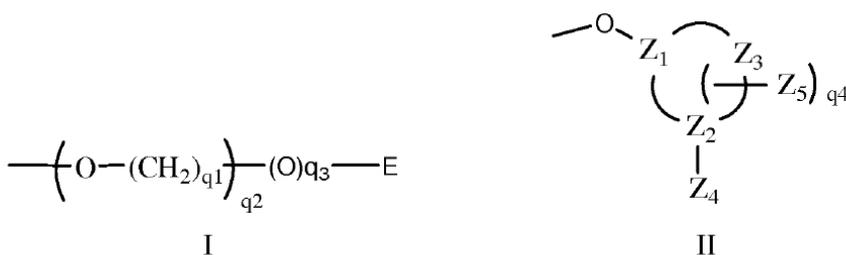
modificadas señaladas anteriormente, así como otras nucleobases modificadas incluyen, pero no se limitan a, la Pat. U.S. N° 3.687.808 anteriormente señalada, así como las Pat. U.S. N°s 5.134.066, 5.459.255, 5.552.540, 5.594.121, y 5.596.091.

Los oligonucleótidos que se pueden emplear en los oligonucleótidos ligando-conjugados de la invención pueden comprender adicional o alternativamente uno o más fracciones de azúcar sustituidas. Los oligonucleótidos preferidos comprenden uno de los siguientes en la posición 2': OH; F; O-, S-, o N-alquilo, O-, S-, o N-alquenoilo, o O, S- o N-alquinoilo, en donde el alquilo, alquenoilo y alquinoilo se puede sustituir o no sustituir por un alquilo de C₁ a C₁₀ o por un alquenoilo o alquinoilo de C₂ a C₁₀. Particularmente preferidos son O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, y O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10. Otros oligonucleótidos preferidos comprenden uno de los siguientes en la posición 2': un alquilo de C₁ a menos de C₁₀, un alquilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo o O-aralquilo inferior sustituido, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂, CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de separación de ARN, un grupo presentador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un oligonucleótido, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un oligonucleótido, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. Una modificación preferida incluye un grupo 2'-metoxietoxi (2'-O-CH₂CH₂OCH₃, también conocido como 2'-O-(2-metoxietil) o 2'-MOE), es decir, un grupo alcoxialcoxi. Otra modificación preferida incluye 2'-dimetilaminooxietoxi, es decir, un grupo O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, también conocido como 2'-DMAOE, como se describe en la Pat. U.S. N° 6.127.533.

Otras modificaciones preferidas comprenden 2'-metoxi (2'-O-CH₃), 2'-aminopropoxi (2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) y 2'-fluro (2'-F). Pueden prepararse también modificaciones similares en otras posiciones en el oligonucleótido, en particular la posición 3' del azúcar en el nucleótido del extremo 3' o en oligonucleótidos ligados en 2'-5'.

Como se emplea en la presente memoria, el término "grupo sustituyente del azúcar" o "grupo sustituyente 2'" incluye grupos unidos a la posición 2' de la fracción de ribofuranosilo con o sin un átomo de oxígeno. Los sustituyentes de azúcar incluyen, pero no se limitan a, flúor, O-alquilo, O-alquilamino, O-alquilalcoxi, O-alquilamino protegido, O-alquilaminoalquil, O-alquilimidazol y poliéteres de la fórmula (O-alquilo)_m, en donde m es de 1 a aproximadamente 10. Entre estos se prefieren los polietilenglicoles lineales o cíclicos (PEGs), y los grupos que contienen (PEG), tales como los éteres de corona, entre otras cosas, los que se describen por Delgado et al. (*Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* (1992) 9:249). Otras modificaciones de azúcares se divulgan por Cook (*Anti-fibrosis Drug Design*, (1991) 6:585-607). En la Patente U.S. N° 6.166.197, titulada "Oligomeric Compounds having Pyrimidine Nucleotide(s) with 2' and 5' Substitutions" se describen sustituciones de flúor, O-alquilo, O-alquilamino, O-alquilimidazol, O-alquilaminoalquilo, y alquil amino.

Grupos adicionales sustituyentes de azúcar susceptibles de la invención incluyen los grupos 2'-SR y 2'-NR₂, en donde cada R es, independientemente, hidrógeno, un grupo protector o alquilo, alquenoilo, o alquinoilo sustituido o no sustituido. Los nucleósidos 2'-SR se divulgan en la Pat. U.S. N° 5.670.633. La incorporación de monómeros 2'-SR sintónicos se describen por Hamm et al. (*J. Org. Chem.*, (1997) 62:3415-3420). Los nucleósidos 2'-NR se describen por Thomson JB, *J. Org. Chem.*, (1996) 61:6273-6281; y Polushin et al., *Tetrahedron Lett.*, (1996) 37:3227-3230. Otros grupos 2'-sustituyentes susceptibles de la invención incluyen a aquellos que tienen la fórmula I o II:



en donde

E es un alcoxilo de C₁-C₁₀, N(Q3)(Q4) o N=C(Q3)(Q4); cada Q3 y Q4 es, independientemente, H, alquilo de C₁-C₁₀, dialquilaminoalquilo, un grupo protector de nitrógeno, un grupo conjugado atado o sin atar, un enlazador para un soporte sólido; o Q3 y Q4, juntos, forman un grupo protector de nitrógeno o una estructura de anillo que incluye opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N y O;

q1 es un número entero de 1 a 10;

q2 es un número entero de 1 a 10;

q3 es 0 ó 1;

q4 es 0, 1 ó 2;

cada Z1, Z2, y Z3 es, independientemente, un cicloalquilo de C₄-C₇, arilo de C₅-C₁₄ o heterociclilo de C₃-C₁₅, en donde el heteroátomo en dicho grupo heterociclilo se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Z4 es OM1, SM1, o N(M1)₂; cada M es, independientemente, H, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, C(=NH)N(H)M₂, C(=O)N(H)M₂ o OC(=O)N(H)M₂; M₂ es H o alquilo de C₁-C₈; y

- 5 Z5 es un alquilo de C₁-C₁₀, haloalquilo de C₁-C₁₀, alqueno de C₂-C₁₀, alquino de C₂-C₁₀, arilo de C₆-C₁₄, N(Q3)(Q4), OQ3, halógeno, SQ3 o CN.

Los grupos sustituyentes del 2'-O-azúcar de la fórmula I se describen en la Pat. U.S. N° 6.172.209, titulada "Capped 2'-Oxyethoxy Oligonucleotides". Grupos sustituyentes del 2'-O-azúcar cíclico representativo de la fórmula II se describen en la Patente U.S. N° 6.271.358, titulada "RNA Targeted 2'-Modified Oligonucleotides that are Conformationally Preorganized".

Son también susceptibles de la invención azúcares que tienen O-sustituciones en el anillo ribosa. Sustituciones representativas del anillo O incluyen, pero no se limitan a, S, CH₂, CHF, y CF₂.

Los oligonucleótidos pueden tener también miméticos de azúcar, tal como fracciones de ciclobutilo, en lugar del azúcar pentofuranosilo. Patentes de los Estados Unidos representativas relativas a la preparación de tales azúcares modificados incluyen, pero no se limitan a, las Pat. U.S. N°s 5.359.044, 5.466.786, 5.519.134, 5.591.722, 5.597.909, 5.646.265, y 5.700.920.

Se pueden realizar también modificaciones adicionales en otras posiciones en el oligonucleótido, particularmente en la posición 3' del azúcar en el extremo 3' del nucleótido. Por ejemplo, una modificación adicional de los nucleótidos ligando-conjugado de la invención implica unir químicamente el oligonucleótido a uno o más fracciones o conjugados de no ligando adicionales que mejoran la actividad, distribución celular o reabsorción celular del oligonucleótido. Tales fracciones incluyen pero no se limitan a fracciones lipídicas, tal como una fracción de colesterol (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, (1989) 86:6553), ácido cólico (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1994) 4:1053), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritilol (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1992) 660:306; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1993) 3:2765), un tiocolésterol (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, (1992) 20:533), una cadena alifática, por ejemplo, con restos de dodecanodiol o undecilo (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, (1991) 10:111; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, (1990) 259:327; Svinarchuk et al., *Biochimie*, (1993) 75:49), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36:3651; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, (1990) 18:3777), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, (1995) 14:969), o ácido acético adamantano (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36:3651), una fracción de palmitilo (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, (1995) 1264:229), o una fracción de octadecilamina o de hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (1996) 277:923).

Se describen las composiciones que emplean oligonucleótidos que son sustancialmente puros quiralmente con respecto a posiciones particulares dentro de los oligonucleótidos. Ejemplos de oligonucleótidos sustancialmente puros quiralmente incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen enlaces fosforotioato que son al menos 75% Sp o Rp (Cook et al., Pat. U.S. N° 5.587.361) y los que tienen enlaces alquilfosfonato, fosforamido o fosfotriéster sustancialmente puros quiralmente (Sp p Rp) (Cook, Pat. U.S. N°s 5.212.295 y 5.521.302).

En determinados casos, el oligonucleótido se puede modificar mediante un grupo no ligando. Se ha conjugado un número de moléculas de no ligando a oligonucleótidos para mejorar la actividad, distribución celular o reabsorción celular de los oligonucleótidos, y en la literatura científica están disponibles procedimientos para realizar tales conjugaciones. Tales fracciones de no ligando han incluido fracciones lipídicas, tal como colesterol (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, (1989, 86:6553), ácido cólico (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1994, 4:1053), un tioéster, por ejemplo, hexil-S-tritilol (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1992, 660:306; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1993, 3:2765), un tiocolésterol (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, (1992, 20:533), una cadena alifática, por ejemplo, restos dodecanodiol o undecilo (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, (1991) 10:111; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, (1990) 259:327; Svinarchuk et al., *Biochimie*, (1993) 75:49), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36:3651; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, (1990) 18:3777), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, (1995) 14:969), o ácido acético adamantano (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36:3651), una fracción de palmitilo (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, (1995) 1264:229), o una fracción de octadecilamina o de hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (1996) 277:923). Protocolos de conjugación típicos implican la síntesis de oligonucleótidos que soportan un aminoenzalador en una o más posiciones de la secuencia. El grupo amino se hace reaccionar después con la molécula que se está conjugando empleando reactivos de acoplamiento o activación adecuados. La reacción de conjugación se puede llevar a cabo bien con el oligonucleótido aún unido al soporte sólido o después de la separación del oligonucleótido en la fase de disolución. La purificación del conjugado de oligonucleótido mediante HPLC produce normalmente el conjugado puro.

Alternativamente, la molécula que se está conjugando se puede convertir en un bloque de construcción, tal como

una fosforamidita, a través de un grupo alcohol presente en la molécula o mediante la unión de un enlazador que soporta un grupo alcohol que se puede fosforilar.

De manera importante, cada uno de estos planteamientos se pueden emplear para la síntesis de oligonucleótidos conjugados a ligando. Los oligonucleótidos unidos a amino se pueden acoplar directamente con el ligando a través del empleo de reactivos de acoplamiento o después de la activación del ligando como un NHS o un éster pentafluorofenolato. Los ligandos fosforamiditas se pueden sintetizar a través de la unión de un enlazador aminohexanol a uno o más grupos carboxilo después de la fosforilación de la funcionalidad alcohólica terminal. Otros enlazadores, tal como cisteamina, se pueden emplear para la conjugación a un enlazador cloroacetilo presente en un oligonucleótido sintetizado.

El experto en la técnica se informa fácilmente de los métodos para introducir las moléculas descritas en células, tejidos u organismos. Se han proporcionado ejemplos correspondientes en la descripción detallada de la invención anterior. Por ejemplo, las moléculas de ácido nucleico que codifican para al menos una hebra de ARNs inventivos se pueden introducir en células o tejidos mediante métodos conocidos en la técnica, como transfecciones, etc.

También para la introducción de moléculas ARNs, se han proporcionado medios y métodos. Por ejemplo, la administración dirigida por moléculas glicosiladas y modificadas por folato, que incluyen el empleo de vehículos poliméricos con ligandos, tales como galactosa y lactosa o la unión de ácido fólico a varias macromoléculas permite la unión de moléculas para administrar a los receptores de folato. La administración dirigida por péptidos y proteínas distintas a anticuerpos se conoce, por ejemplo, que incluye nanopartículas modificadas de RGD para administrar ARNs *in vivo* o sistemas de administración multicomponentes (no virales) que incluyen ciclodextrinas cortas, adamantina-PEG. Se contempla también la administración dirigida empleando anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, que incluyen fragmentos-Fab (monovalentes) (u otros fragmentos de tal anticuerpo) o anticuerpos de cadena única. Los planteamientos de inyección para la administración dirigida comprenden, entre otras cosas, la inyección i.v. hidrodinámica. Se pueden emplear también para la administración dirigida conjugados de colesterol de ARNs, a través de la conjugación a los grupos lipofílicos que mejora la absorción celular y aumenta la farmacocinética y la distribución tisular de los oligonucleótidos. Se conocen también sistemas de administración catiónico, a través de vectores sintéticos con carga positiva neta (catiónica) para facilitar la formación de complejos con el ácido nucleico polianiónico y la interacción con la membrana celular cargada negativamente. Tales sistemas de administración catiónico comprenden también sistemas de administración liposomal catiónico, polímeros catiónicos y sistemas de administración peptídica. Otros sistemas de administración para la absorción celular de ARNs/ARNsi son aptámeros-ds/ARNsi. Para la administración de las moléculas ARNs inventivas o de moléculas de ácido nucleico que codifican a las mismas, se pueden emplear también planteamientos de terapia genética. Tales sistemas de administración comprenden el uso de virus no patogénicos, vectores virales modificados, así como administraciones con nanopartículas o liposomas. Otros métodos de administración para la absorción celular de ARNs son extracorporales, por ejemplo, tratamientos *ex vivo* de células, órganos o tejidos. Determinadas de tales tecnologías se describen y resumen en publicaciones, como Akthar, *Journal of Clinical Investigation* (2007) 117:3623-3632, Nguyen et al., *Current Opinion in Molecular Therapeutics* (2008) 10:158-167, Zamboni, *Clin Cancer Res* (2005) 11:8230-8234 o Ikeda et al., *Pharmaceutical Research* (2006) 23:1631-1640.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que comúnmente se entiende por cualquier experto en la técnica a la que esta invención pertenece. Aunque en la práctica o en el ensayo de la invención se pueden emplear métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, a continuación se describen los métodos y materiales adecuados.

Ahora se ilustran con los siguientes ejemplos las realizaciones y elementos de la invención proporcionados anteriormente.

45 Ejemplos

Identificación de ARNs para uso terapéutico. El diseño de ARNs se llevó a cabo para identificar ARNs que se dirigen específicamente al Virus de la Hepatitis B de genotipos A, B, C, D para uso terapéutico.

Primero. Se descargaron del NCBI Genbank las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B (accesos enumerados en la Tabla. 6). La información del genotipo se extrajo bien a partir de los archivos del NCI Genbank o se determinaron mediante un ordenador asistido por comparación con genomas de referencia (accesos enumerados en la Tabla. 6).

Las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B de los genotipos A-D se examinaron mediante análisis computacional para identificar regiones diana óptimas para los agentes ARNi, especialmente los tramos de secuencia de 17 nucleótidos de longitud altamente conservados que eran idénticos en al menos 90% de todas las secuencias.

En la identificación de los agentes ARNi, la selección se limitó a las secuencias de 17mer que tienen al menos dos desapareamientos para cualquier secuencia en la base de datos RefSeq humana (edición 41), la cual asumimos que representa el transcriptoma humano completo, mediante el empleo de un algoritmo patentado.

Además se excluyeron de la síntesis todas las secuencias de 17mer que contienen cuatro o más G's consecutivas (secuencias poli-G).

Las secuencias de 19 nucleótidos de longitud se definieron por tener 17meros en posición 2 a 18.

5 Estas secuencias 19mer producen agentes ARN de transferencia (ARNi) de reacción cruzada para las secuencias genómicas del Virus de la hepatitis B del genotipo A-D y forman la base para la síntesis de agentes ARNi en las Tablas 1 y 2 adjuntas.

10 *Síntesis de ARNs.* Los oligonucleótidos se sintetizaron según la tecnología de fosforamidita en base sólida. Dependiendo de la escala se empleó bien el sintetizador ABI 394 (Applied Biosystem) o AKTA oligopilot 100 (GE Healthcare, Freiburg, Alemania). Las síntesis se realizaron en un soporte sólido hecho de vidrio de poro controlado (CPG, 520Å, con una carga de 75 µmol/g, obtenido de Prime Synthesis, Aston, PA. EE.UU.). Todos las fosforamiditas de ARN 2'-modificados así como los reactivos adicionales se adquirieron de SAFC (Hamburg, Alemania). Específicamente, se emplearon las siguientes 2'-O-metil fosforamiditas: (5'-O-dimetoxitritil-N⁶-(benzoi)-2'-O-metil-adenosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, 5'-O-dimetoxitritil-N⁴-(acetil)-2'-O-metil-citidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, (5'-O-dimetoxi-tritil-N²-(isobutiril)-2'-O-metil-guanosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, y 5'-O-dimetoxi-tritil-2'-O-metil-uridina-3'-O-(2-cianoetil)-N,N-diisopropilamino fosforamidita. Los 2'-Desoxi-2'-fluoro-fosforamiditas llevaban los mismos grupos protectores que los 2'-O-metilo ARN amiditas. Todas las amiditas se disolvieron en acetonitrilo anhidro (100 mM) y se añadieron tamices moleculares (3Å). Para generar el 5'-fosfato se empleó el 2-[2-(4,4'-Dimetoxitritiloxi) etilsulfonil]etil-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita de Glen Research (Sterling, Virginia, EE.UU.). Para introducir el aminoenzador C-6 en el extremo 5' de los oligómeros se empleó el 6-(trifluoroacetilamino)-hexil-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita de Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Las modificaciones 5' se introdujeron sin ninguna modificación de la síntesis del ciclo. Como disolución activadora se empleó 5-etil tiotetrazol (ETT, 500 mM en acetonitrilo). Los tiempos de emparejamiento fueron de 6 minutos. Para introducir enlaces de fosforotioato, se empleó una disolución 50 mM de 3-((Dimetilamino-metilideno)amino-3H-1,2,4-ditiazol-3-tiona (DDTT, obtenido de AM Chemicals, Oceanside, CA, EE.UU.) en Acetonitrilo/piridina anhidra (1:1 v/v).

15
20
25

30 *Separación y desprotección del oligómero unido al soporte.* Después de la finalización de la síntesis en fase sólida, se eliminaron los grupos protectores de cianoetilo mediante tratamiento de 30 minutos con 20% de Dietil amina en ACN sin separar los oligómeros del soporte. Posteriormente, el soporte sólido seco se transfirió a un tubo de 15 mL y se trató con amonio acuoso concentrado (Aldrich) durante 18 horas a 40°C. Después de la centrifugación se transfirió el sobrenadante a un tubo nuevo y el CPG se lavó con amonio acuoso. Se evaporaron las disoluciones combinadas y el residuo sólido se reconstituyó en tampón a (véase a continuación).

35 *Purificación de los oligo-ribonucleótidos.* Se purificaron los oligómeros en bruto mediante HPLC de intercambio aniónico empleando una columna de empaquetamiento Source Q15 (GE Healthcare) y un sistema AKTA Explorer (GE Healthcare). El tampón A era perclorato sódico 10 mM, Tris 20 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4 (Fluka, Buchs, Suiza) y contenía 20% de acetonitrilo y el Tampón B era el mismo que el tampón A con la excepción del perclorato sódico 500 mM. Se empleó un gradiente de 22% de B a 42% B dentro de volúmenes de 32 columnas (CV). Se registraron trazas UV a 280 nm. Se agruparon y precipitaron fracciones apropiadas con NaOAc 3M, pH=5,2 y 70% de Etanol. Finalmente, el sedimento se lavó con 70% de Etanol. Alternativamente, se llevó a cabo la desalinización empleando columnas Sephadex HiTrap (GE Healthcare) según la recomendación del fabricante.

40 *Re-asociación de oligo-ribonucleótidos para generar ARNs.* Se mezclaron las hebras complementarias mediante combinación equimolar de las disoluciones de ARN. La mezcla se liofilizó y se reconstituyó con un volumen adecuado de tampón de re-asociación (NaCl 100 mM, fosfato de sodio 20 mM, pH 6,8) para alcanzar la concentración deseada. Esta disolución se colocó en un baño de agua a 80°C que se enfrió a RT (Temperatura ambiente) en 3 horas.

45 *Cribado in vitro de ARNs dirigidos a ARNm de HBV* (Virus de la Hepatitis B, de sus siglas en inglés). El vector psiCHECK™-2 (Promega) contiene dos genes reporteros para monitorear la actividad ARNi: una versión sintética del gen de luciferasa de renilla (hRluc) y un gen luciferasa de luciérnaga sintética (hluc+). La medición de la actividad de la luciferasa de luciérnaga permite la determinación de cambios no relacionados con la actividad ARNi de los ARNs ensayados. Las actividades de la luciferasa de renilla y de luciérnaga se midieron empleando el Sistema de Ensayo Luciferasa Dual-Glo® (Promega). Se insertaron los sitios diana HBV de interés en el vector psiCHECK™-2, después de clonar la región de clonación múltiples localizado en el 3' del codón stop del gen transcripcional de la luciferasa de renilla y de la cola poliA. La línea celular COS-7 se transfectó con el vector, y posteriormente se trató con lipocomplejos de lipofectamina 2000 de ARNs dirigidos a las secuencias HBV. Se determinó el efecto de ARNi conferido por los ARNs hacia los sitios diana HBV mediante la medición de la actividad del gen de fusión de luciferasa de renilla.

50
55

Generación de vectores psiCHECK que contienen secuencias diana. Para ensayar la actividad de los ARNs HBV, se construyó un reportero HBV de Luciferasa-Dual. Se añadieron *in silico* las regiones 84 a 805, 1075 a 1992, 2165 a 2530, y 2718 a 2940 de las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B número de acceso EU554538.1 (genotipo C). Se insertaron intencionadamente dos mutaciones (128 A→T, 598 T→C, posiciones relativas para

EU554538.1). Fue necesario eliminar una para el sitio interno XhoI. La segunda mutación condujo a la eliminación de un único desapareamiento para un ARNs. Este constructo diana HBV se extendió mediante la adición de sitios de restricción en ambos extremos 5' y 3'. La secuencia de ADN artificial se sintetizó químicamente por Genearth (Regensburg, Alemania) y se clonó en el sitio XhoI/NotI del vector psiCHECK^{TM-2} Dual-Luciferasa.

- 5 *Transfección y cuantificación de Luciferasa.* Se sembraron células Cos-7 (DSMZ, Braunschweig, Alemania, cat. N° ACC-60) a una densidad de $2,25 \times 10^4$ células/pocillo en 96 pocillos. La transfección plasmídica se llevo a cabo a una concentración de 50 ng/pocillo con 0,5 μ L/pocillo de Lipofectamina 2000 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, cat. N° 11668-019) como se describe por el fabricante. 4 horas después de la transfección del vector, el medio se desechó y se añadió medio fresco. Después de este periodo, se añadieron a las células los ARNs en una
- 10 concentración de 10 nM o 1 nM empleando Lipofectamina 2000 como se describe anteriormente. Para optimizar la cobertura del genotipo HBV y para minimizar el desarrollo de resistencias contra los ARNs, se pueden emplear simultáneamente en combinación dos ARNs diferentes. Para demostrar la viabilidad de tal planteamiento, se seleccionaron pares de dos ARNs diferentes entre los ARNs de más eficacia con tendencia adicional hacia la cobertura del genotipo optimizado.
- 15 Se añadieron ARNs a las células en una concentración de 5 nM o 0,5 nM para cada ARNs, dando como resultado una concentración de ARNs total de 10 nM o 1 nM, empleando Lipofectamina 2000 como se describe anteriormente. Las células se lisaron 48 horas después empleando reactivos luciferasa como se describe por el fabricante. Los niveles de proteína luciferasa de renilla se normalizaron hasta los niveles de luciferasa de luciérnaga que se consideran eficaces para la transfección. Para cada ARNs se recogieron cuatro puntos individuales de
- 20 medición. Se empleó como control al menos uno de los ARNs no relacionados para determinar los niveles de proteína luciferasa de renilla relacionados en las células tratadas con ARNs (Tabla 8). Se sintetizaron y ensayaron en paralelo para los ARNs de HBV por comparación de la actividad de silenciamiento bajo condiciones totalmente compatibles para el marco abierto de lectura.

Los datos de inhibición se proporcionan en la Tabla 2 adjunta.

- 25 *Estabilidad de los ARNs.* Se determinó la estabilidad de los ARNs dirigidos al Virus de la Hepatitis B en ensayos in vitro con cualquier suero humano, de monos macacos o de ratón mediante medición de la vida media de cada una de las hebras individuales.

Las mediciones se llevaron a cabo por triplicado para cada uno de los puntos de tiempo, empleando 3 μ L de suero humano (Sigma), de suero de mono macaco (Sigma) o suero de ratón (Sigma). Las mezclas se incubaron bien

30 durante 0 min, 30 min, 1h, 3h, 6h, 24h, o bien 48 horas a 37°C. Para la degradación de ARNs inespecificos se incubó como control con 30 μ L 1xPBS pH 6,8 durante 48h. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 4 μ L de proteinasa K (20 mg/ml), 25 μ L de "Disolución de Lisis Tisular y Celular" (Epicentre) y 38 μ L de agua Millipore durante 30 minutos a 65°C. Después las muestras se filtraron por centrifugación a través de una placa de filtro del pocillo de 0,2 μ m a 1400 rpm durante 8 minutos, se lavaron dos veces con 55 μ L de agua Millipore y se filtraron de

35 nuevo por centrifugación.

Para la separación de las hebras individuales y el análisis del producto de longitud completa remanente (FLP, de sus siglas en inglés), las muestras se hicieron correr a través de HPLC Dionex Summit de intercambio iónico bajo condiciones de desnaturalización empleando como eluyente A Na_3PO_4 20 mM en 10% de ACN pH=11 y para el eluyente B NaBr 1 M en el eluyente A.

- 40 Se aplicaron los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	%A	%B
-1,0	75	25
1,00	75	25
19,0	38	62
19,5	0	100
21,5	0	100
22,0	75	25
24,0	75	25

Para cada inyección, se integraron automáticamente los cromatogramas mediante el programa informático HPLC Chromeleon 6.60, y se ajustaron manualmente si era necesario. Las áreas de los picos se corrigieron para el pico estándar interno (IS) y se normalizaron para la incubación a t=0 min. El área bajo el pico y el FLP remanente

resultante se calcularon para cada hebra individual y por triplicado de manera separada. Se definió la vida media ($t_{1/2}$) de una hebra mediante el punto de tiempo medio (h) para los triplicados en los cuales se degradaba la mitad del FLP. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3 adjunta.

Listado de secuencias

- 5 <110> Arrowhead Research Corporation
Chin, Daniel
Deckert, Jochen
Hossbach, Markus
John, Matthias
- 10 <120> Composiciones y métodos para inhibir la expresión génica del virus de la hepatitis B

<130> 27394 WO1

<160> 648

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
- 15 <211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 20 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 1
- 25 caagguaugu ugcccguuu 19

<210> 2
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
<221> base modificada
<222> 1
- 35 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 2
cuguaggcau aaauuggua 19

<210> 3
<211> 19
- 40 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
<221> base modificada
<222> 1
- 45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 3
ucugcggcgu uuuaucua 19
- 50 <210> 4

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 10 <400> 4
 accucugccu aaucaucuc 19
 <210> 5
 <211> 19
 <212> ARN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 5
 uuuacuagug ccuuugua 19
 <210> 6
 <211> 19
 <212> ARN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 6
 35 accucugccu aaucaucua 19
 <210> 7
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 7
 cuguaggcau aaauugguc 19
 <210> 8
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 5 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 8
 ugucugcggc guuuuauca 19
 <210> 9
 <211> 19
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 9
 uacuagugcc auuuguuca 19
 20 <210> 10
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 30 <400> 10
 caacuuuuuc accucugca 19
 <210> 11
 <211> 19
 <212> ARN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 11
 ccauuuguuc agugguucg 19
 <210> 12
 <211> 19
 <212> ARN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1

<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 12
ccaaguguuu gcugacgca 19

5 <210> 13
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

10 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 13
ccaauuguuc agugguuca 19

<210> 14
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
<221> base modificada
<222> 1

25 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 14
uuuacuagug ccauuuguu 19

<210> 15
<211> 19

30 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>

35 <221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 15
caccucugcc uaucauca 19

40 <210> 16
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 16
cuggcucagu uuacuagug 19

<210> 17
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 17
 caagguaugu ugcccguua 19

<210> 18
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 18
 cuggcucagu uuacuagua 19

<210> 19
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 19
 gaggcuguag gcuaaaau 19

<210> 20
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 20
 caguuuacua gugccauuu 19

<210> 21
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 21
 agguauguug cccguuugu 19

10 <210> 22
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 22
 uauguugccc guuugucca 19

<210> 23
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 23
 gaggcuguag gcauaaaua 19

35 <210> 24
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 24
 gucugcggcg uuuuaucau 19

45 <210> 25
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 25
 caacuuuuuc accucugcc 19

 5 <210> 26
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 15 <400> 26
 ccgugugcac uucgcuca 19

 <210> 27
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 27
 ucaagguaug uugcccgua 19

 <210> 28
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 28
 40 caguuuacua gugccauua 19

 <210> 29
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 29
 ugguggacuu cucucaauu 19

<210> 30
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 30
 agguauguug cccguuuga 19

<210> 31
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 31
 cugcucgugu uacaggcgg 19

<210> 32
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 32
 uauguugccc guuuguccu 19

<210> 33
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 33
 ucaagguaug uugcccguu 19

<210> 34
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 34
 ucuuaucaac acuuccgga 19

 <210> 35
 10 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 35
 20 caccucugcc uaaucaucu 19

 <210> 36
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 36
 auaagaggac ucuuggacu 19

 <210> 37
 <211> 19
 35 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 37
 gucugcggcg uuuuaucaa 19

 45 <210> 38
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 38
 ggcgcugaau cccgcggac 19

5 <210> 39
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 39
 cgcgucgcag aagaucuca 19

<210> 40
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 40
 aaugucaacg accgaccuu 19

<210> 41
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 41
 40 gcucaguuua cuagugcca 19

<210> 42
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 42
 ugguggacuu cucucaaua 19

<210> 43
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 43
 aucgccgcu cgcagaaga 19

<210> 44
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 44
 gccauuuguu cagugguuc 19

<210> 45
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 45
 cgauccauac ugcggaacu 19

<210> 46
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 46
 ucaccucugc cuaaucauc 19

<210> 47
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 47
 guggacuucu cucauuuu 19

10 <210> 48
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 48
 gggucacau auucuuggg 19

<210> 49
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 49
 gccgcgucgc agaagaucu 19

35 <210> 50
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 50
 ucaaucgccg cgucgcaga 19

45 <210> 51
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 51
 uggauguguc ugcgcgguu 19

5 <210> 52
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 52
 uacuguucaa gccuccaag 19

<210> 53
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 53
 guuuacuagu gccauuugu 19

<210> 54
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 54
 40 acuagugcca uuuguucag 19

<210> 55
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 55
 ccgcgucgca gaagaucuc 19

<210> 56
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 56
 uaucuuauca acacuuccg 19

<210> 57
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 57
 ggcaaaaau cgaguccc 19

<210> 58
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 58
 uucaccucug ccuaaucau 19

<210> 59
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 59
 cucaguuuac uagugccau 19

<210> 60
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 60
 uguugcccgu uguuccucu 19

 <210> 61
 10 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 61
 20 uagugccauu uguucagug 19

 <210> 62
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 62
 aggcuguagg cauaauug 19

 <210> 63
 <211> 19
 35 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 63
 augugucugc ggcguuua 19

 <210> 64
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 64
 acuucgcuuc accucugca 19

5 <210> 65
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 65
 cgugugcacu ucgcuucac 19

<210> 66
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 66
 gugguggacu ucucucaau 19

<210> 67
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 67
 40 ugugucugcg gcguuuuau 19

<210> 68
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 68
 aaggauguu gcccguuug 19

<210> 69
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 69
 ucaacgaccg accuugagg 19

<210> 70
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 70
 cauaagagga cucuuggac 19

<210> 71
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 71
 gucaacgacc gaccuugag 19

<210> 72
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 72
 auauucuugg gaacaagag 19

<210> 73
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 73
 ugcucguguu acaggcggg 19

10 <210> 74
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 74
 caaucgccgc gucgagaa 19

<210> 75
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 75
 acuguucaag ccuccaagc 19

35 <210> 76
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 76
 cgccgcgucg cagaagauc 19

45 <210> 77
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 77
 cauuuguuca gugguucgu 19

 5 <210> 78
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 15 <400> 78
 cgcugaaucc cgcgacga 19

 <210> 79
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 79
 ugggucacca uauucuugg 19

 <210> 80
 30 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 80
 40 uccucugccg auccauacu 19

 <210> 81
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 81
 augucaacga cggaccuug 19

<210> 82
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 82
 ccucugccua aucauca 19

<210> 83
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 83
 accgugugca cuucgcuuc 19

<210> 84
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 84
 ugccgaucca uacugcgga 19

<210> 85
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 85
 cagagucuag acucguggu 19

<210> 86
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 86
 cuguucaagc cuccaagcu 19

10 <210> 87
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 87
 ggaggcugua ggcauaau 19

<210> 88
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 88
 aggaggcugu aggcauaaa 19

<210> 89
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <400> 89
 gguggacuuc ucucauuu 19

45 <210> 90
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

50 <220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 90
 gcaacuuuuu caccucugc 19

5 <210> 91
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 91
 cugcucgugu uacaggcga 19

<210> 92
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 92
 cuagugccau uuguucagu 19

<210> 93
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 93
 40 cugccgaucc auacugcgg 19

<210> 94
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 94
 gugugcacuu cgcuucacc 19

<210> 95
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 95
 gcucguguua caggcgggc 19

<210> 96
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 96
 ccuaucuuau caacacuuc 19

<210> 97
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 97
 ucuaaucgc cgcgucgca 19

<210> 98
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 98
 gcccgucugu gccuucuca 19

<210> 99
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 99
 cuaucuuauac aacacuucc 19

10 <210> 100
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 100
 auguugcccg uuuguccuc 19

<210> 101
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 101
 guauguugcc cguuugucc 19

35 <210> 102
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 102
 cuucgcuuca ccucugcac 19

45 <210> 103
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 103
 ugugcacuuc gcuucaccu 19

5 <210> 104
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 104
 gccaaaauuc gcagucccg 19

<210> 105
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 105
 ccugcucgug uuacaggcg 19

<210> 106
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 106
 40 uggagugugg auucgcacu 19

<210> 107
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 107
 aacgaccgac cuugaggca 19

<210> 108
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 108
 acagagucua gacucgugg 19

<210> 109
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 109
 aaucgccgcg ucgcagaag 19

<210> 110
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 110
 gguauguugc ccguuuguc 19

<210> 111
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 111
 gccgauccau acugcggaa 19

<210> 112
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 112
 gcccuauuu aucaacacu 19

10 <210> 113
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 113
 aguuuacuag ugccauug 19

<210> 114
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 114
 ugucaacgac cgaccuuga 19

35 <210> 115
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 115
 acuucucuca auuuucuag 19

45 <210> 116
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 116
 gcgcgggacg uccuuuguc 19

 5 <210> 117
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 15 <400> 117
 ucuagacucg ugguggacu 19

 <210> 118
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 118
 gauccauacu gcggaacuc 19

 <210> 119
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 119
 40 cucugccgau ccauacugc 19

 <210> 120
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 50 <400> 120
 ucugccgauc cauacugc 19

<210> 121
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 121
 ccucugccga uccauacug 19

<210> 122
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 122
 gcaccucucu uuacgcggu 19

<210> 123
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 123
 aagaacuccc ucgccucgc 19

<210> 124
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 124
 gaacucccuc gccucgcag 19

<210> 125
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 125
 ucucucaauu uucuagggc 19

10 <210> 126
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 126
 gggcgcaccu cucuuuacg 19

<210> 127
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 127
 ccgauccaua cugcggaac 19

35 <210> 128
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 128
 aacucccucg ccucgcaga 19

45 <210> 129
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 129
 cuccucugcc gauccauac 19

 5 <210> 130
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 15 <400> 130
 ggagugugga uucgcacuc 19

 <210> 131
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 131
 cgggcgcacc ucucuuuac 19

 <210> 132
 30 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 132
 40 gucucaaucg ccgugucg 19

 <210> 133
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 133
 auccauacug cggaacucc 19

<210> 134
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 134
 cgcaccucuc uuuacgcg 19

<210> 135
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 135
 caacgaccga ccuugaggc 19

<210> 136
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 136
 ccuacugcg gaacuccua 19

<210> 137
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 137
 ugaaucccgcc ggacgacc 19

<210> 138
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 138
 agaacucccu cgccucgca 19

10 <210> 139
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 139
 ggcgcaccuc ucuuuacgc 19

<210> 140
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 140
 gcgcaccucu cuuuacgcg 19

35 <210> 141
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 141
 gcugaauccc gcggacgac 19

45 <210> 142
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 142
 cacuucgcuu caccucugc 19

5 <210> 143
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 143
 cucaaucgcc gcgucgag 19

<210> 144
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 144
 ucccgucggc gcugaauc 19

<210> 145
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 145
 40 cugaaucg cggacgacc 19

<210> 146
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 146
 agagucuaga cucguggug 19

<210> 147
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 147
 uccaucugc ggaacuccu 19

<210> 148
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 148
 gcgcugaauc cgcggacg 19

<210> 149
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 149
 aguguggauu cgcacuccu 19

<210> 150
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 150
 cccugcucgu guuacaggc 19

<210> 151
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 151
 gaaucggcg gacgaccg 19

10 <210> 152
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <400> 152
 aagcugugcc uugggugc 19

<210> 153
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 153
 gccugcugc uguuacagg 19

<210> 154
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <400> 154
 gucccugcgg cgcugauc 19

45 <210> 155
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

50 <220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 155
 aucuuaucaa cacuuccgg 19

5 <210> 156
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 156
 cuuaucaaca cuuccgaa 19

<210> 157
 <211> 19
 <212> ARN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 157
 aaacgggcaa cauaccuug 19

<210> 158
 <211> 19
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNs

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 158
 taccauuua ugccuacag 19

45 <210> 159
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada

<222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 159
 uaugauaaaa cgccgcaga 19

5 <210> 160
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 160
 20 taugauaaaa cgccgcaga 19

<210> 161
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 161
 gagaugauua ggcagaggu 19

<210> 162
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 2....19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 162
 taaaauggc acuaguaaa 19

<210> 163
 50 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 10 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 163
 tagaugauua ggcagaggu 19

 <210> 164
 <211> 19
 15 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 164
 gaccaauuuu ugccuacag 19

 25 <210> 165
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 35 <400> 165
 ugauaaaacg ccgcagaca 19

 <210> 166
 <211> 19
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 166
 tgauaaaacg ccgcagaca 19

<210> 167
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 167
 ugaacaaaug gcacuagua 19

<210> 168
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19

25 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 168
 tgaacaaaug gcacuagua 19

<210> 169
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

35 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19

40 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 169
 tgcagaggug aaaaaguug 19

<210> 170
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

50

ES 2 690 538 T3

<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 170
cgaaccacug aacaaaugg 19

5 <210> 171
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 171
ugcgucagca aacacuugg 19

<210> 172
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1

25 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
<221> base modificada
<222> 2..19
<223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 172
tgcgucagca aacacuugg 19

<210> 173
<211> 19
<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1

40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
<221> base modificada
<222> 2..19

45 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 173
tgaaccacug aacaaaugg 19

<210> 174
<211> 19
<212> ARN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 5 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 174
 aacaaauggc acuaguaaa 19
 <210> 175
 <211> 19
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 20 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 175
 tgaugauuag gcagaggug 19
 <210> 176
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 176
 35 cacuaguaaa cugagccag 19
 <210> 177
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 50 <400> 177
 taacgggcaa cauaccuug 19
 <210> 178

<211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 178
 15 tacuaguaaa cugagccag 19

 <210> 179
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 25 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 179
 aauuuaugcc uacagccuc 19

 <210> 180
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 180
 aaauggcacu aguaaacug 19

 40 <210> 181
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 50 <400> 181
 acaaacgggc aacauaccu 19

 <210> 182

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 10 <400> 182
 uggacaaacg ggcaacaua 19

 <210> 183
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 25 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 183
 tauuuaugcc uacagccuc 19

 <210> 184
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 35 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 184
 augauaaaac gccgcagac 19

 40 <210> 185
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 50 <400> 185
 ggcagaggug aaaaaguug 19

 <210> 186

<211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 10 <400> 186
 ugaagcgaag ugcacacgg 19

 <210> 187
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 25 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 187
 tgaagcgaag ugcacacgg 19

 <210> 188
 <211> 19
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 35 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 40 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 188
 tacgggcaac auaccuuga 19

 <210> 189
 45 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 189
 taauggcacu aguaaacug 19

<210> 190
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 190
 aaugagaga aguccacca 19

<210> 191
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 191
 tcaaacgggc aacauaccu 19

35 <210> 192
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

45 <400> 192
 ccgccguaaa cagcagcag 19

<210> 193
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 193
 aggacaaacg ggcaacaua 19

<210> 194
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 194
 aacgggcaac auaccuuga 19

20 <210> 195
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 195
 uccggaagug uugauaaga 19

<210> 196
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

45 <400> 196
 tccggaagug uugauaaga 19

<210> 197
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 197
 agaugauuag gcagaggug 19

 <210> 198
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 198
 aguccaagag uccucuau 19

 <210> 199
 20 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 199
 tugauaaaac gccgcagac 19

 35 <210> 200
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

45 <400> 200
 guccgcggga uucagcgcc 19

 <210> 201
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

```

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
5  <400> 201
    ugagaucuuc ugcgacgcg      19

    <210> 202
    <211> 19
    <212> ARN
10  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

    <220>
    <221> base modificada
15  <222> 1
    <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <400> 202
    aaggucgguc guugacauu      19

    <210> 203
20  <211> 19
    <212> ARN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25  <220>
    <221> base modificada
    <222> 1
    <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <400> 203
30  uggcacuagu aaacugagc      19

    <210> 204
    <211> 19
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

35  <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

    <220>
    <221> base modificada
    <222> 1
40  <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <220>
    <221> base modificada
    <222> 2..19
    <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

45  <400> 204
    tauugagaga aguccacca      19

    <210> 205
    <211> 19
    <212> ARN
50  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

```

ES 2 690 538 T3

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 205
ucuucugcga cgcgcgau 19

<210> 206
<211> 19
<212> ARN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
15 <222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 206
gaaccacuga acaauggc 19

<210> 207
20 <211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 207
30 aguuccgcag uauggaucg 19

<210> 208
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1
40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 208
gaugauuagg cagagguga 19

<210> 209
<211> 19
45 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
50 <222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

ES 2 690 538 T3

<400> 209
aaaaaugaga gaaguccac 19

5 <210> 210
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 210
ccaagaaua uggugaccc 19

15 <210> 211
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 211
agaucuucug cgacgcggc 19

30 <210> 212
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 212
ucugcgacgc ggcgauuga 19

40 <210> 213
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 213
aacgccgacg acacaucca 19

<210> 214
<211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 214
 10 cuuggaggcu ugaacagua 19

 <210> 215
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 215
 acaaauggca cuaguaaac 19

 <210> 216
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 216
 cugaacaaau ggcacuagu 19

 35 <210> 217
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 217
 gagaucuucu gcgacgagg 19

 <210> 218
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

```

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
5  <400> 218
    cgaaguguu gauaagaua      19

    <210> 219
    <211> 19
    <212> ARN
10  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

    <220>
    <221> base modificada
15  <222> 1
    <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <400> 219
    gggacugcga auuuuggcc      19

    <210> 220
    <211> 19
    <212> ARN
20  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25  <220>
    <221> base modificada
    <222> 1
    <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <400> 220
30  augauuaggc agaggugaa      19

    <210> 221
    <211> 19
    <212> ARN
    <213> Secuencia artificial

35  <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

    <220>
    <221> base modificada
    <222> 1
40  <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

    <400> 221
    auggcacuag uaaacugag      19

    <210> 222
    <211> 19
45  <212> ARN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

    <220>
50  <221> base modificada
    <222> 1
    <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

```

<400> 222
 agaggacaaa cgggcaaca 19

5 <210> 223
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 223
 cacugaacaa auggcacua 19

15 <210> 224
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 224
 caauuuauhc cuacagccu 19

30 <210> 225
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 225
 uaaaacgccg cagacacau 19

40 <210> 226
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

ES 2 690 538 T3

<400> 226
 taaaacgccg cagacacau 19

5 <210> 227
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 227
 ucgagaggug aagcgaagu 19

15 <210> 228
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 228
 gugaagcgaa gugcacacg 19

30 <210> 229
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 229
 auugagagaa guccaccac 19

40 <210> 230
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 230
 auaaaacgcc gcagacaca 19

 <210> 231
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 231
 10 caaacgggca acauaccuu 19

 <210> 232
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 232
 ccucaagguc ggucguuga 19

 <210> 233
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 233
 guccaagagu ccucuuaug 19

 35 <210> 234
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 234
 cucaaggucg gucguugac 19

 <210> 235
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

ES 2 690 538 T3

```

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
5  <400> 235
   cucuuguucc caagaaau          19

   <210> 236
   <211> 19
   <212> ARN
10 <213> Secuencia artificial

   <220>
   <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

   <220>
   <221> base modificada
15 <222> 1
   <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

   <400> 236
   cccgccugua acacgagca        19

   <210> 237
   <211> 19
   <212> ARN
20 <213> Secuencia artificial

   <220>
   <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
   <221> base modificada
   <222> 1
   <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

   <400> 237
30 uucugcgacg cggcgauug        19

   <210> 238
   <211> 19
   <212> ARN
   <213> Secuencia artificial

35 <220>
   <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

   <220>
   <221> base modificada
   <222> 1
40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

   <400> 238
   gcuuggaggc uugaacagu        19

   <210> 239
   <211> 19
45 <212> ARN
   <213> Secuencia artificial

   <220>
   <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

   <220>
50 <221> base modificada
   <222> 1
   <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

```

ES 2 690 538 T3

<400> 239
 gaucuucugc gacgcggcg 19

5 <210> 240
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 240
 acgaaccacu gaacaaaug 19

15 <210> 241
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 241
 ucguccgcgg gauucagcg 19

30 <210> 242
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 242
 ccaagaauau ggugacca 19

40 <210> 243
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 243
 aguauggauc ggcagagga 19

<210> 244
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 244
 10 caaggucggu cguugacau 19

 <210> 245
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 245
 ugagauuu aggcagagg 19

 <210> 246
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 246
 gaagcgaagu gcacacggu 19

 35 <210> 247
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 247
 uccgcaguau ggaucggca 19

 <210> 248
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

ES 2 690 538 T3

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 248
accacgaguc uagacucug 19

<210> 249
<211> 19
<212> ARN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
15 <222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 249
agcuuggagg cuugaacag 19

20 <210> 250
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 250
30 auuuaugccu acagccucc 19

<210> 251
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1
40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 251
uuuauGCCUA cagccuccu 19

<210> 252
<211> 19
45 <212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
50 <222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 252
 aaauugagag aaguccacc 19

 <210> 253
 <211> 19
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 253
 gcagagguga aaaaguugc 19

 15 <210> 254
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 254
 30 tcgccguuaa cacgagcag 19

 <210> 255
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 255
 acugaacaaa uggcacuag 19

 <210> 256
 <211> 19
 45 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

ES 2 690 538 T3

<400> 256
 ccgcaguaug gaucggcag 19

 <210> 257
 <211> 19
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 257
 ggugaagcga agugcacac 19

 15 <210> 258
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 258
 gcccgccugu aacacgagc 19

 <210> 259
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 259
 gaaguguuga uaagauagg 19

 40 <210> 260
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 260
 50 ugcgacgcgg cgauugaga 19

 <210> 261
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 261
 10 ugagaaggca cagacgggc 19

 <210> 262
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 262
 ggaaguguug auaagauag 19

 <210> 263
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 263
 gaggacaaac gggcaacau 19

 35 <210> 264
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 264
 ggacaaacgg gcaacauac 19

 <210> 265
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 265
 gugcagaggu gaagcgaag 19

<210> 266
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 266
 agguagaagcg aagucaca 19

20 <210> 267
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 267
 cgggacugcg aauuuuggc 19

<210> 268
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 268
 cgccguaaac acgagcagg 19

<210> 269
 <211> 19
 45 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 269
 agugcgaau cacacucca 19

 <210> 270
 <211> 19
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 270
 ugccucaagg ucggucguu 19

 15 <210> 271
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 271
 ccacgagucu agacucugu 19

 <210> 272
 <211> 19
 <212> ARN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 35 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 272
 cuucugcgac gcgcgauu 19

 40 <210> 273
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 273
 50 gacaaacggg caacauacc 19

 <210> 274
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 274
 10 uuccgcagua uggaucggc 19

 <210> 275
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 275
 aguguugaua agauaggc 19

 <210> 276
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 276
 caaavgcac uaguaaacu 19

 35 <210> 277
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 277
 ucaaggucgg ucguugaca 19

 <210> 278
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 278
 cuagaaaauu gagagaagu 19

<210> 279
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 279
 gacaaaggac gucccgcgc 19

20 <210> 280
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 280
 aguccaccac gagucuaga 19

<210> 281
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 281
 gaguuccgca guauggauc 19

<210> 282
 <211> 19
 45 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 282
 gcaguaugga ucggcagag 19

 <210> 283
 <211> 19
 5 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 283
 cgcaguaugg aucggcaga 19

 15 <210> 284
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 25 <400> 284
 caguauggau cggcagagg 19

 <210> 285
 <211> 19
 30 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 285
 accgcguaaa gagaggugc 19

 40 <210> 286
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 286
 50 gcgaggcgag ggaguucuu 19

 <210> 287
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 287
 10 cugcgaggcg agggaguuc 19

 <210> 288
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 288
 gcccuagaaa auugagaga 19

 <210> 289
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 289
 cguaaagaga ggugcgccc 19

 35 <210> 290
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 290
 guuccgcagu auggaucgg 19

 <210> 291
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 291
 ucugcgaggc gagggaguu 19

<210> 292
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 292
 guauggaucg gcagaggag 19

20 <210> 293
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <400> 293
 gagugcgaau ccacacucc 19

<210> 294
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 294
 guaaagagag gugcgcccg 19

<210> 295
 <211> 19
 45 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

ES 2 690 538 T3

<400> 295
 gcgacgcggc gauugagac 19

5 <210> 296
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 296
 ggaguuccgc aguauggau 19

15 <210> 297
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 297
 ccgcguaaag agaggugcg 19

30 <210> 298
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <400> 298
 gccucaaggu cggucguug 19

40 <210> 299
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 299
 uaggaguucc gcaguaugg 19

 <210> 300
 <211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 300
 10 gggucguccg cgggauuca 19

 <210> 301
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 301
 ugcgaggcga gggaguucu 19

 <210> 302
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 302
 gcguaaagag aggugcgcc 19

 35 <210> 303
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 303
 cgcguaaaga gaggugcgc 19

 <210> 304
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5 <400> 304
 gucguccgcg ggauucagc 19

<210> 305
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <400> 305
 gcagagguga agcgaagug 19

<210> 306
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 306
 cugcgacgcg gcgauugag 19

<210> 307
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <400> 307
 ggauucagcg ccgacggga 19

<210> 308
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

45 <400> 307
 ggauucagcg ccgacggga 19

<210> 308
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

ES 2 690 538 T3

<400> 308
ggucguccgc gggauucag 19

5 <210> 309
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 309
caccagagu cuagacucu 19

15 <210> 310
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25 <400> 310
aggaguuccg caguaugga 19

30 <210> 311
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<400> 311
cguccgcggg auucagcgc 19

40 <210> 312
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <400> 312
aggagugcga auccacacu 19

<210> 313
<211> 19

<212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 313
 10 gccuguaaca cgagcaggg 19

 <210> 314
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 314
 cgggucgucc gcggaauuc 19

 <210> 315
 <211> 19
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <400> 315
 gccaccaag gcacagcuu 19

 35 <210> 316
 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 45 <400> 316
 ccuguaacac gagcagggc 19

 <210> 317
 <211> 19
 <212> ARN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 5 <400> 317
 gauucagcgc cgacgggac 19
 <210> 318
 <211> 19
 <212> ARN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 318
 ccggaagugu ugauaagau 19
 <210> 319
 20 <211> 19
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <400> 319
 30 uuccggaagu guugauaag 19
 <210> 320
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 45 <400> 320
 tuccggaagu guugauaag 19
 <210> 321
 <211> 21
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 7, 9, 12, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 321
 caagguaugu ugccccguuut t 21

20

<210> 322
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 322
 cuguaggcau aaauugguat 20

45

<210> 323
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 7, 9, 14, 17, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 323
 ucugcgcggu uuuaucuat t 21

<210> 324
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 30 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 324
 ucugcgcggu uuuaucuat 20

<210> 325
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 11, 12, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 325
 accucugccu aaucaucuct t 21

<210> 326
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

30 <400> 326
 uuuacuagug ccauuuguat 20

<210> 327
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

50 <400> 327
 accucugccu aaucaucuat 20

- <210> 328
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 8, 10, 14, 15, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 20 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 328
 cuguaggcau aaauugguct t 21
- 25 <210> 329
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
- 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 45 <221> base modificada
 <222> 6, 8, 9, 11, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 329
 ugucugcggc guuuuauca t 21
- 50 <210> 330
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 330
 ugucugcggc guuuuauca t 20

20

<210> 331
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 8, 11, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 331
 uacuagugcc auuuguuca t 21

45

<210> 332
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 10 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 332
 uacuagugcc auuuguucat 20

<210> 333
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 30 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

35 <400> 333
 caacuuuuc accucugcat 20

<210> 334
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 16, 17, 18
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 11, 12, 14, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 334
 ccauuuguuc agugguucgt t 21

<210> 335
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 18
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 7, 11, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 335
 30 ccaaguguuu gcugacgcat t 21

<210> 336
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 50 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 336
 ccaaguguuu gcugacgcat 20

- <210> 337
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
- 20 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"
- <400> 337
 ccuuuuuuuuc agugguucac 20
- 25 <210> 338
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
- 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 45 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 8, 10, 13, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 338
 uuuuuuuuuugug ccuuuuuuuuu t 21
- 50 <210> 339
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 339
 caccucugcc uaaucaucat 20

20

<210> 340
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 8, 9, 13, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 340
 cuggcucagu uuacuagugt t 21

45

<210> 341
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 10 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 341
 caagguaugu ugcccguuat 20

<210> 342
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 30 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

35 <400> 342
 cuggcucagu uuacuagat 20

<210> 343
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 8, 12, 14, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 343
 gaggcuguag gcauaaaau t 21

<210> 344
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 10, 11, 13, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 344
 caguuuacua gugccauu t 21

<210> 345
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 10, 14, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 345
 agguauguug cccguuug t 21

<210> 346
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 346
 uaugugccc guuugucatt 20

25 <210> 347
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 347
 gaggcuguag gcauaaauat 20

50 <210> 348
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 7, 8, 10, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 348
 gucugcggcg uuuuaucaut t 21

20

<210> 349
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 11, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 349
 caacuuuuuc accucugcct t 21

45

<210> 350
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 3, 5, 7, 9, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 350
 ccgugugcac uucgcuucat t 21

<210> 351
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 25 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 30 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 35 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 351
 ccgugugcac uucgcuucat 20

<210> 352
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 45 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 50 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

5 <400> 352
ucaagguaug uugcccguat 20

<210> 353
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
<221> base modificada
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
<221> base modificada
<222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
<223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

25 <220>
<221> base modificada
<222> 20
<223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

30 <400> 353
caguuuacua gugccauat 20

<210> 354
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
<221> base modificada
<222> 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19
<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
<221> base modificada
<222> 21
<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 6, 7, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 354
ugguggacuu cucucaaaut t 21

- <210> 355
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
- 20 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"
- <400> 355
 agguauguug cccguuugat 20
- 25 <210> 356
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
- 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 45 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 356
 cugcucgugu uacagcggt t 21
- 50 <210> 357
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 11, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 357
 uauguugccc guuugucct t 21

20

<210> 358
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 358
 ucaagguaug uugcccguut t 21

45

<210> 359
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 9, 11, 17, 18, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 359
 ucuaaucaac acuuccggat t 21

<210> 360
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 30 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 360
 ucuaaucaac acuuccggat 20

<210> 361
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 12, 13, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 361
 caccucugcc uaucaucut t 21

<210> 362
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 362
 auaagaggac ucuuggacut t 21

<210> 363
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoximidina unida en 3'-3'"

50 <400> 363
 gucugcgcg uuuuaucaat 20

<210> 364
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 8, 9, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 364
 ggcgcugaau cccgcggact t 21

25 <210> 365
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 365
 cgcgucgcag aagaucucat t 21

50 <210> 366
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 8, 10, 11, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 366
 aaugucaacg accgaccuut t 21
- 20 <210> 367
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 10, 13, 14, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 367
 gcucaguuua cuagugccat t 21
- 45 <210> 368
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 10 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"

<400> 368
 ugguggacuu cucucauat 20

<210> 369
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

35 <400> 369
 aucgccgcgu cgcagaagat t 21

<210> 370
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 8, 12, 13, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 370
 gccauuuguu cagugguuct t 21
 <210> 371
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 18, 19
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 371
 30 cgauccauac ugcggaacut t 21
 <210> 372
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 9, 13, 14, 17
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 372
 ucaccucgc cuaaucauct t 21

- <210> 373
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 373
 guggacuucu cucauuuut t 21
- 25 <210> 374
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 9, 11, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 374
 gggucacau auucuuggt t 21
- 50 <210> 375
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 375
 gccgcgucgc agaagaucut t 21

20

<210> 376
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 7, 10, 12, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 376
 ucaaucgccg cgucgcagat t 21

45

<210> 377
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 3, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 377
 uggauguguc ugcggcguut t 21

<210> 378
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 35 <222> 5, 9, 10, 11, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 378
 uacuguucaa gccuccaagt t 21

<210> 379
 <211> 21
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 45 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 9, 11, 14, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 379
 guuuacuagu gccauuugut t 21
 <210> 380
 <211> 21
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 7, 10, 14, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 380
 acuagugcca uuuguucagt t 21
 <210> 381
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 7, 9, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 381
 ccgcgucgca gaagaucuct t 21

- <210> 382
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 20 <221> base modificada
 <222> 7, 10, 11, 13, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 382
 uaucuuauca acacuuccgt t 21
- 25 <210> 383
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
- 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 45 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 7, 8, 12, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 383
 ggcaaaaauu cgcaguccct t 21
- 50 <210> 384
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 10, 14, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 384
 uucaccucug ccuaaucat t 21
- 20 <210> 385
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 9, 12, 13, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 385
 cucaguuuac uagugccaut t 21
- 45 <210> 386
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 9, 13
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 386
 uguugcccgu uguccucut t 21

15

<210> 387
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

20

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 8, 12, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 387
 uagugccauu uguucagugt t 21

40

<210> 388
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 11, 13, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 388
 aggcuguagg cauaauugt t 21
 <210> 389
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 9, 11, 12, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 389
 augugucugc ggcguuuat t 21
 <210> 390
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoximidina unida en 3'-3'"

<400> 390
 augugucugc ggcguuuat 20

<210> 391
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 11, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 391
 acuucgcuuc accucugcat t 21

25 <210> 392
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 8, 13, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 392
 cgugugcacu ucgcuucact t 21

50 <210> 393
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 6, 7, 8, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 393
 gugguggacu ucucucaaut t 21
- 20 <210> 394
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 8, 10, 11, 13, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 394
 ugugucugcg gcuuuuaut t 21
- 45 <210> 395
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 6, 8, 11, 15, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 395
 aagguauguu gcccguuugt t 21

<210> 396
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 6, 7, 10, 11, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 396
 ucaacgaccg accuugaggt t 21

<210> 397
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 397
 cauaagagga cucuuggact t 21
 <210> 398
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 9, 10, 13, 14, 15, 16
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 7, 8, 11, 12, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 398
 30 gucaacgacc gaccuugagt t 21
 <210> 399
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 399
 auauucuugg gaacaagagt t 21

<210> 400
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 400
 ugcucguguu acaggcgggt t 21

25 <210> 401
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 401
 caaucgccgc gucgagaat t 21

50 <210> 402
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 8, 9, 10, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 402
 acuguucaag ccuccaagct t 21

20

<210> 403
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 403
 cgccgcgucg cagaagauct t 21

45

<210> 404
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 10, 11, 13, 14, 18
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 404
 cauuuguuca gugguucgut t 21

<210> 405
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 7, 12, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 405
 cgcuuaucc gcggacgat t 21

<210> 406
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 7, 10, 12, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 406
 ugggucacca uauucuuggt t 21

<210> 407
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 10, 11, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 407
 uccucugccg auccauacut t 21

<210> 408
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50

<400> 408
 augucaacga ccgaccuugt t 21

- <210> 409
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 10, 11, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 409
 ccucugccua aucaucucat t 21
- 25 <210> 410
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 8, 10, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 410
 accgugugca cuucgcuuct t 21
- 50 <210> 411
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 10, 12, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 411
 ugccgaucca uacugcggat t 21
- 20 <210> 412
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 412
 cagagucuag acucguggut t 21
- 45 <210> 413
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 8, 9, 15, 16, 17
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 413
 cuguucaagc cuccaagcut t 21

<210> 414
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 6, 7, 9, 13, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 414
 ggaggcugua ggcauaaaut t 21

<210> 415
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 7, 8, 10, 14, 16
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 415
 aggaggcugu aggcauaaat t 21
 <210> 416
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 6, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 416
 30 gguggacuuc ucuaauut t 21
 <210> 417
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 12, 18
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 417
 gcaacuuuuu caccugct t 21

- <210> 418
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
- 20 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"
- <400> 418
 cugcucgugu uacaggcga t 20
- 25 <210> 419
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
- 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
- 45 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 6, 9, 13, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 419
 cuagugccau uuguucagut t 21
- <210> 420
- 50 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 420
 cugccgaucc auacugcgg t 21

20

<210> 421
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 12, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 421
 gugugcacu cgcuacac t 21

45

<210> 422
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 7, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 422
 gcucguguua caggcgggct t 21

<210> 423
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 9, 12, 13, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 423
 ccuaucuuau caacacuuct t 21

<210> 424
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 18
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 9, 12, 14, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 424
 ucucaaucgc cgcgucgcat t 21

<210> 425
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 9, 11, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 425
 gcccgucugu gccuucucat t 21

<210> 426
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 8, 11, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 426
 cuaucuauac aacacuucct t 21

- <210> 427
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 10, 14
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 427
 auguugcccg uuuguccct t 21
- 25 <210> 428
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 8, 12, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 428
 guauguugcc cguuugucct t 21
- 50 <210> 429
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 10, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 429
 cuucgcuuca ccucugcact t 21

20

<210> 430
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 11, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 430
 ugugcacuuc gcuucaccut t 21

45

<210> 431
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 431
 gccaaaauuc gcaguccgt t 21

<210> 432
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

35 <400> 432
 ccugcucgug uuacaggcgt t 21

<210> 433
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 433
 uggagugugg auucgcacut t 21
 <210> 434
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 18
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 434
 30 aacgaccgac cuugaggcat t 21
 <210> 435
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 16, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 435
 acagagucua gacucguggt t 21

<210> 436
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 436
 aaucgccgcg ucgcagaagt t 21

25 <210> 437
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 9, 13, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 437
 gguauguugc ccguuuguct t 21

50 <210> 438
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 438
 gccgauccau acugcggaat t 21
- 20 <210> 439
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 11, 14, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 439
 gcccauccuu aucaacacut t 21
- 45 <210> 440
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 10, 12, 15, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 440
 aguuuacuag ugccauugt t 21

<210> 441
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 4, 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 6, 8, 9, 12, 13, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 441
 ugucaacgac cgaccuugat t 21

<210> 442
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 10, 11, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 442
 acuucucuca auuuucuagt t 21

<210> 443
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 6, 7, 8, 10, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 443
 gcgcgggacg uccuuuguct t 21

<210> 444
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 14, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 6, 10, 12, 13, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 444
 ucuagacugc ugguggacut t 21

- <210> 445
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 8, 11, 13, 14, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 445
 gaucgauacu gcggaacuct t 21
- 25 <210> 446
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 9, 13, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 446
 cucugccgau ccauacugct t 21
- 50 <210> 447
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 8, 12, 14, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 447
 ucugccgauc caucucgct t 21

20

<210> 448
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 10, 14, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 448
 ccucugccga uccauacugt t 21

45

<210> 449
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 13, 15, 17, 18
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 449
 gcaccucucu uuacgcggt t 21

<210> 450
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 13, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

35 <400> 450
 aagaacuccc ucgccugct t 21

<210> 451
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 11, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 451
 gaacucccuc gccucgcagt t 21

<210> 452
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 8, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 452
 ucucucaauu uucuaggct t 21

<210> 453
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 453
 gggcgaccu cucuuacgt t 21

<210> 454
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 454
 ccgauccaau cugcggaact t 21

25 <210> 455
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 10, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 455
 aacucccucg ccucgcagat t 21

50 <210> 456
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 11, 12, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 456
 cuccucugcc gauccauact t 21
- 20 <210> 457
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 7, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 457
 ggagugugga uucgcacuct t 21
- 45 <210> 458
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 3, 4, 6, 8, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 458
 cgggcgcacc ucucuuact t 21

<210> 459
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 35 <222> 6, 7, 10, 13, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 459
 gucucaaucg cgcgucgct t 21

<210> 460
 <211> 21
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 45 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 460
 auccauacug cggaacucct t 21

<210> 461
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 14, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 461
 cgaccucuc uuuacgpgt t 21

<210> 462
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 462
 caacgaccga ccuugaggct t 21

- <210> 463
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 6, 7, 9, 14, 15, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 463
 ccauacugcg gaacuccuat t 21
- 25 <210> 464
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 9, 11, 12, 13, 15, 16
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 464
 ugaaucggc ggacgaccct t 21
- 50 <210> 465
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 12, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 465
 agaacucccu cgccucgcat t 21

20

<210> 466
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 466
 ggcgaccuc ucuuuacgct t 21

45

<210> 467
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 15, 17, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 467
 gcgaccucu cuuuacgct t 21

<210> 468
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 6, 11, 13, 14, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 468
 gcugaauccc gcggacgact t 21

<210> 469
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 12, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 469
 cacuucgcuu caccucugct t 21

<210> 470
 <211> 21
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 5, 8, 11, 13, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 470
 30 cucaaucgcc gcgucgcagt t 21

<210> 471
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 9, 11, 14, 15, 16
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 471
 ucccgucggc gcugaucct t 21

- <210> 472
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 6, 7, 8, 9, 11, 15, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 5, 10, 12, 13, 14, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 472
 cugaaucccg cggacgacct t 21
- 25 <210> 473
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 4, 8, 9, 10, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 473
 agagucuaga cucguggugt t 21
- 50 <210> 474
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 6, 9, 11, 12, 13, 14
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 474
 uccaucugc ggaacucct t 21

20

<210> 475
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 14, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 7, 8, 13, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 475
 ggcugaauc cgcggacgt t 21

45

<210> 476
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 4, 6, 7, 8, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 476
 aguggauu cgcacucct t 21

<210> 477
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 30 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 35 <222> 5, 9, 11, 14, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 477
 ccgucgcu guuacaggct t 21

<210> 478
 <211> 21
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 45 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 13, 16, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 478
 gaaucgccg gacgaccgt t 21
 <210> 479
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 16, 19
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 6, 8, 13, 14, 15, 17, 18
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 479
 30 aagcugucc uugggugct t 21
 <210> 480
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 10, 12, 15, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 480
 gccugcugc uguuacaggt t 21

- <210> 481
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
- 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 10, 12, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 481
 gucccguccg cgcugaauct t 21
- 25 <210> 482
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 10, 12, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 482
 aucuuaucaa cacuuccggt t 21
- 50 <210> 483
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 8, 10, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 483
 cuaucaaca cuuccggaat t 21
- 20 <210> 484
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra sentido de ARNs
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 20
 <223> /base_mod = "desoxitimidina unida en 3'-3'"
- <400> 484
 cuaucaaca cuuccggaat 20
- 45 <210> 485
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNs
- 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 8, 11, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 485
 aaacgggcaa cauaccuugt t 21

<210> 486
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 486
 taccauuua ugccuacagt t 21

<210> 487
 <211> 21
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 40 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1, 6, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 50 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 487
 uaugauaaaa cgccgcagat t 21

 <210> 488
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <400> 488
 taugauaaaa cgccgcagat t 21

 <210> 489
 <211> 21
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 9, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 45 <400> 489
 gagaugauua ggcagaggut t 21

 <210> 490
 <211> 21
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>

<221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<400> 490
 tacaaauggc acuaguaaat t 21

15

<210> 491
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

20

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 491
 tagaugauua ggcagaggut t 21

35

<210> 492
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 9, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19

<223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 492
gaccaauuuu ugccuacagt t 21

5 <210> 493
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

10 <220>
<221> base modificada
<222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
<221> base modificada
<222> 4, 14, 18
<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
<221> base modificada
<222> 21
<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
<221> base modificada
<222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19
<223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 493
ugauaaaacg ccgcagacat t 21

30 <210> 494
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
<221> base modificada
<222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
<221> base modificada
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
<223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

45 <220>
<221> base modificada
<222> 21
<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 494
tgauaaaacg ccgcagacat t 21

50 <210> 495
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 12, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 495
 ugaacaaaug gcacuagat t 21

20

<210> 496
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 496
 tgaacaaaug gcacuagat t 21

40

<210> 497
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 497
 tgcagaggug aaaaaguugt t 21

5 <210> 498
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 498
 cgaaccacug aacaaauggt t 21

<210> 499
 30 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 45 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 50 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 499
 ugcgucagca aacacuuggt t 21

<210> 500

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <400> 500
 tgcgucagca aacacuuggt t 21

 20 <210> 501
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <400> 501
 tgaaccacug aacaaauggt t 21

 40 <210> 502
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 10, 13, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 502
 10 aacaaauggc acuaguaaat t 21

<210> 503
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 503
 30 tgaugauuag gcagaggugt t 21

<210> 504
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 4, 7, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 504
 cacuaguaaa cugagccagt t 21

<210> 505
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19

10 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 505
 20 taacgggcaa cauaccuugt t 21

<210> 506
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19

30 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 506
 40 tacuaguaaa cugagccagt t 21

<210> 507
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 11, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 507
 10 aaauaugcc uacagccuct t 21
- <210> 508
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 10, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 508
 aaauggcacu aquaaacugt t 21
- 35 <210> 509
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 10, 13, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada

- <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 509
 acaaacgggc aacauacut t 21
- 5 <210> 510
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <400> 510
 tggacaaacg ggcaacauat t 21
- 25 <210> 511
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <400> 511
 tauuuaugcc uacagccuct t 21
- 45 <210> 512
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1

<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 15
 5 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 512
 15 augauaaaac gccgcagact t 21
 <210> 513
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 25 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 513
 gccagaggug aaaaaguugt t 21
 40 <210> 514
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 13, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 514
 10 ugaagcgaag ugcacacggt t 21

<210> 515
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 515
 30 tgaagcgaag ugcacacggt t 21

<210> 516
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 40 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 516
 50 tacgggcaac auaccuugat t 21

<210> 517
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

- <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
<221> base modificada
5 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
<221> base modificada
10 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
<223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
<221> base modificada
<222> 21
<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 15 <400> 517
taauggcacu aguaaacugt t 21
- <210> 518
<211> 21
<212> ADN
20 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
<221> base modificada
25 <222> 1
<223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
<221> base modificada
<222> 15, 18
30 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
<221> base modificada
<222> 21
<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 35 <220>
<221> base modificada
<222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19
<223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 518
40 aaugagaga aguccacat t 21
- <210> 519
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
<221> base modificada
<222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
50 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
<221> base modificada
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
<223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

5 <400> 519
 tcaaacgggc aacauaccut t 21

<210> 520
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 11, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 520
 ccgccguuaa cagcagcagt t 21

<210> 521
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 13, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 521
 aggacaaacg ggcaacauat t 21

<210> 522
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 10, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 522
 aacgggcaac auaccuugat t 21

25 <210> 523
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 523
 uccggaagug uugauaagat t 21

50 <210> 524
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 524
 tccggaagug uugauaagat t 21

15

<210> 525
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 525
 agaugauuag gcagaggugt t 21

40

<210> 526
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 526
 aguccaagag uccucuaut t 21

 <210> 527
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <400> 527
 tugauaaaac gccgcagact t 21

 <210> 528
 30 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 45 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 528
 guccgcggga uucagcgct t 21

 <210> 529

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 529
 ugagauuc ucgcgacgt t 21

 20 <210> 530
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 530
 aaggucguc guugacaut t 21

 <210> 531
 45 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 10
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 531
 uggcacuagu aaacugagct t 21
- 15 <210> 532
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"
- <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <400> 532
 tauugagaga aguccacat t 21
- 35 <210> 533
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 533
 ucuucugcga cgcgcgaut t 21

<210> 534
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 534
 gaaccacuga acaaauggct t 21

25 <210> 535
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 535
 aguuccgcag uauggaucgt t 21

50 <210> 536
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 536
 gaugauuagg cagaggugat t 21

20

<210> 537
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 537
 aaaaugaga gaaguccact t 21

45

<210> 538
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 3, 9
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 10 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 538
 cccaagaaua uggugaccct t 21

 <210> 539
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 25 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 539
 agaucuucug cgacgcggct t 21

 <210> 540
 <211> 21
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 540
 ucugcgacgc ggcgauugat t 21

 <210> 541

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 8, 12, 14, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 541
 aacgccgcag acacaucct t 21

25 <210> 542
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 542
 cuuggaggcu ugaacaguat t 21

50 <210> 543
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 9, 12, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 543
 acaaauggca cuaguaaact t 21

20

<210> 544
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 13, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 544
 cugaacaaau ggcacuagut t 21

45

<210> 545
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 545
 gagaucuucu gcgacgcggt t 21

 <210> 546
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 13, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 546
 cggaaguguu gauaagauat t 21

 <210> 547
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 547
 gggacugcga auuuugcct t 21

 <210> 548

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 10
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 548
 augauuaggc agaggugaat t 21

25 <210> 549
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 549
 auggcacuag uaaacugagt t 21

50 <210> 550
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 550
 agaggacaaa cgggcaacat t 21

20

<210> 551
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 8, 15, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 551
 cacugaacaa auggcacuat t 21

45

<210> 552
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1, 6, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 10 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 552
 caauuuau gc cuacagccut t 21

<210> 553
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 11, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 30 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 553
 uaaaacgccg cagacacaut t 21

<210> 554
 <211> 21
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 45 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 50 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<400> 554
 taaaacgccg cagacacaut t 21

<210> 555
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 15 <221> base modificada
 <222> 3
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

25 <400> 555
 ugcagaggug aagcgaagut t 21

<210> 556
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 556
 gugaagcgaa gugcacacgt t 21

<210> 557
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 14, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

20 <400> 557
 auugagagaa guccaccact t 21

<210> 558
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 12, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

40 <400> 558
 auaaaacgcc gcagacacat t 21

45 <210> 559
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 9, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 559
 caaacgggca acauaccuut t 21

15

<210> 560
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 560
 ccucaagguc ggucguugat t 21

40

<210> 561
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 561
 guccaagagu ccucuuaugt t 21

<210> 562
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 562
 cucaaggucg gucguugact t 21

<210> 563
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 11, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 50 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 563
 cucuuguucc caagaauaut t 21

 <210> 564
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 9, 12, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 25 <400> 564
 cccgccugua acacgagcat t 21

 <210> 565
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 40 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 45 <400> 565
 uucugcgacg cggcgauugt t 21

 <210> 566
 <211> 21
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>

<221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 5 <221> base modificada
 <222> 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 566
 gcuuggaggc uugaacagut t 21

 <210> 567
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 567
 gauucuugc gacgcggcgt t 21

 <210> 568
 <211> 21
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 45 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 7, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21

<223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 5 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 568
 acgaaccacu gaacaaugt t 21
 <210> 569
 <211> 21
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 25 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 30 <400> 569
 ucguccgchg gauucagcgt t 21
 <210> 570
 <211> 21
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 8, 18
 45 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 570
 ccaagaauau ggugacccat t 21

 <210> 571
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 3, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 25 <400> 571
 aguauggauc ggcagaggat t 21

 <210> 572
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 45 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 50 <400> 572
 caaggucggu cguugacaut t 21

 <210> 573
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 10, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

20 <400> 573
 ugagaugauu aggcagaggt t 21

<210> 574
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 574
 gaagcgaagu gcacacggut t 21

50 <210> 575
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 575
 uccgcaguau ggaucggcat t 21

15

<210> 576
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 576
 accacgaguc uagacucugt t 21

40

<210> 577
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 577
 agcuuggagg cuugaacagt t 21

 <210> 578
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 4, 10, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 578
 auuuugccu acagccucct t 21

 <210> 579
 <211> 21
 35 <212> **ADN**
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 3, 9, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 50 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 579
 uuuaugccua cagccucct t 21

 <210> 580
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 25 <400> 580
 aaaugagag aaguccacct t 21

 <210> 581
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 2
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 581
 50 gcagagguga aaaaguugct t 21

 <210> 582
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <400> 582
 tcgccuguaa cagcagcagt t 21

<210> 583
 <211> 21
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 14, 17
 30 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 583
 40 acugaacaaa uggcacuagt t 21

<210> 584
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 50 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 7, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

- <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- 5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 584
 10 ccgcaguaug gaucggcagt t 21
 <210> 585
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 20 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- <220>
 <221> base modificada
 <222> 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- 25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
- <400> 585
 ggugaagcga agugcacact t 21
- 35 <210> 586
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 40 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
- 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 10, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
- <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
- <220>
 <221> base modificada

<222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 586
 gcccgccugu aacacgagct t 21

 5 <210> 587
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 11, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 587
 gaaguguuga uaagauaggt t 21

 <210> 588
 30 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 588
 ugcgacgcgg cgauugagat t 21

 <210> 589
 50 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 5 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 9, 11
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 589
 ugagaaggca cagacgggct t 21

20 <210> 590
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 12, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 35 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 590
 ggaaguguug auaagauagt t 21

45 <210> 591
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 14, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 591
 gaggacaac gggcaacaut t 21

15

<210> 592
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4, 12, 15, 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 592
 ggacaaacgg gcaacauact t 21

40

<210> 593
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 593
 gugcagaggu gaagcgaagt t 21

 <210> 594
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 594
 aggugaagcg aagugcacat t 21

 <210> 595
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 595
 cgggacugcg aauuuuggct t 21

 <210> 596

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 10, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 596
 cgccguaac acgagcaggt t 21

25 <210> 597
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 11, 13, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 597
 agugcgauc cacacucct t 21

50 <210> 598
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 6
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 598
 ugccucaagg ucggucguut t 21

20

<210> 599
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 10
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

40

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 599
 ccacgagucu agacucugut t 21

45

<210> 600
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 600
 cuucugcgac gcggcgauut t 21

 <210> 601
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 3, 11, 14, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 601
 gacaaacggg caacauacct t 21

 <210> 602
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 6, 9
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 602
 uuccgcagua uggaucggct t 21

 <210> 603
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 9, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 25 <400> 603
 aguguugaua agauaggct t 21

 <210> 604
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 8, 11, 14
 40 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 604
 50 caaauaggcac uaguaaacut t 21

 <210> 605
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> 2, 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

20 <400> 605
 ucaaggucgg ucguugacat t 21

<210> 606
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

40 <400> 606
 cuagaaaauu gagagaagut t 21

45 <210> 607
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 607
 gacaaaggac gucccgct t 21

15

<210> 608
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 608
 aguccaccac gagucuagat t 21

40

<210> 609
 <211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 9, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 609
 gaguuccgca guauggauct t 21

 <210> 610
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 2, 5, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 610
 gcaguaugga ucggcagagt t 21

 <210> 611
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 3, 6, 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 50 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 611
 cgcaguaugg aucggcagat t 21

<210> 612
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1, 4, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

25 <400> 612
 caguauggau cggcagaggt t 21

<210> 613
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 7
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

50 <400> 613
 accgcguaaa gagaggugct t 21

<210> 614
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

5 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

15 <400> 614
 gcgaggcgag ggaguucut t 21

20 <210> 615
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

35 <400> 615
 cugcgaggcg agggaguuct t 21

40 <210> 616
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 616
 gcccuagaaa auugagagat t 21
 <210> 617
 <211> 21
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 3
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 617
 cguaaagaga gguggcct t 21
 <210> 618
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 7, 10
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 618
 guuccgcagu auggaucggt t 21

<210> 619
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> **Secuencia artificial**

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

20 <400> 619
 ucugcgaggc gagggaguut t 21

<210> 620
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 12
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 620
 guauggaucg gcagaggagt t 21

45 <210> 621
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 621
 gagugcgaau ccacacucct t 21

15

<210> 622
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 2
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 622
 guaaagagag gugcgcccg t 21

40

<210> 623
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada

<222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 623
 gcgacgcggc gauugagact t 21

5 <210> 624
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 10, 13
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 25 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 624
 ggaguuccgc agauuggaut t 21

30 <210> 625
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 6
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada
 45 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 50 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 625
 ccgcuuaag agaggucgt t 21

<210> 626

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

10 <220>
 <221> base modificada
 <222> 5
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

20 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 626
 gccucaaggu cggucguugt t 21

25 <210> 627
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 12, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 627
 uaggaguucc gcaguauggt t 21

50 <210> 628
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 18
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 628
 gggucguccg cgggauucat t 21

20

<210> 629
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 629
 ugcgaggcga gggaguucut t 21

40

<210> 630
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 4
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 630
 gcguaaagag aggugcgct t 21

 <210> 631
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 5
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 631
 cgcguaaaga gaggugcgct t 21

 <210> 632
 35 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 632
 gucguccgcg ggauucagct t 21

<210> 633
 <211> 21
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 10 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 15 <221> base modificada
 <222> 2
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 20 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

25 <400> 633
 gcagagguga agcgaagugt t 21

<210> 634
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 35 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 40 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

45 <400> 634
 cugcgacgcg gcgauugagt t 21

<210> 635
 <211> 21
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>

<221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 5 <221> base modificada
 <222> 6
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 10 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 635
 ggauucagcg cgcacgggat t 21

 <210> 636
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 30 <221> base modificada
 <222> 17
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 35 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 636
 ggucguccgc gggauucagt t 21

 <210> 637
 <211> 21
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 50 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 4, 12

<223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 5 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 10 <400> 637
 caccacgagu cuagacucut t 21
 <210> 638
 <211> 21
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 20 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 11, 14
 25 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"
 30 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"
 <400> 638
 35 aggaguuccg caguauggat t 21
 <210> 639
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 45 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

5 <400> 639
 cguccgcggg auucagcgct t 21
 <210> 640
 <211> 21
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 15 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 14, 16
 20 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

25 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

30 <400> 640
 aggagugcga auccacacut t 21
 <210> 641
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 40 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"
 <220>
 <221> base modificada
 <222> 6, 9, 15
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

45 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

50 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 641
 gccguaaca cgagcagggt t 21

<210> 642
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

10 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1..19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 642
 20 cgggucgucc gcggauct t 21

<210> 643
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1

30 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 3, 7, 12, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

35 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 643
 gccaccaag gcacagcuut t 21

45 <210> 644
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5, 8, 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

5

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 644
 ccguaaacac gagcaggct t 21

15

<210> 645
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

25

<220>
 <221> base modificada
 <222> 5
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

30

<220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

35

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

<400> 645
 gauucagcgc cgacgggact t 21

40

<210> 646
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

45

<220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

50

<220>
 <221> base modificada
 <222> 14
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

<220>
 <221> base modificada

<222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 5 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 646
 ccggaagugu ugauaagaut t 21

 <210> 647
 10 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 15 <220>
 <221> base modificada
 <222> 1
 <223> /base_mod = "nucleósido: carece del grupo 5'-fosfato"

 <220>
 20 <221> base modificada
 <222> 16
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 25 <221> base modificada
 <222> 21
 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19
 <223> /base_mod = "2'-hidroxi nucleósido correspondiente"

 <400> 647
 uuccggaagu guugauaagt t 21

 <210> 648
 <211> 21
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: hebra antisentido de ARNds

 <220>
 40 <221> base modificada
 <222> 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 <223> /base_mod = "2'-O-metil nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 45 <222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18
 <223> /base_mod = "2'-desoxi-2'-fluoro nucleósido correspondiente"

 <220>
 <221> base modificada
 <222> 21
 50 <223> /base_mod = "5'-fosforotioato timidina"

 <400> 648
 tuccggaagu guugauaagt t 21

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido ribonucleico de cadena doble capaz de inhibir in vitro la expresión de un gen del Virus de la Hepatitis B en al menos 80%, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende una hebra sentido que comprende en orden 1-19 nucleótidos de SEQ ID Nos: 2, 3 ó 6 y una hebra antisentido al menos parcialmente complementaria a la hebra sentido; en donde la región de complementariedad es inferior a 30 nucleótidos en longitud; y en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende al menos un nucleótido modificado.
2. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde dicha hebra antisentido comprende en orden 1-19 nucleótidos de SEQ ID Nos: 158, 159, 160, o 163.
3. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 2, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende pares de secuencias que se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 2/158, 3/159, 3/160 ó 6/163.
4. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde la hebra antisentido comprende además un saliente 3' de 1-5 nucleótidos de longitud.
5. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 4, en donde el saliente de la hebra antisentido comprende uracilo o nucleótidos que son complementarios para un ARN pregenómico y/o un ARNm que codifica la proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B.
6. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende además un saliente 3' de 1-5 nucleótidos de longitud.
7. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 6, en donde el saliente de la hebra sentido comprende uracilo o nucleótidos que son idénticos para un ARN pregenómico y/o un ARNm que codifica la proteína necesaria para la replicación o patogénesis del Virus de la Hepatitis B.
8. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende al menos un nucleótido modificado que se selecciona del grupo que consiste en: un nucleótido 2'-O-metil modificado, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido terminal unido a un derivado colesteroil, un nucleótido terminal unido a un grupo bisdecilamina del ácido dodecanoico, un nucleótido modificado 2'-desoxi-2'-fluro, un nucleótido modificado 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, desoxitimidina, desoxitimidina invertida, un nucleótido modificado 2'-amino, un nucleótido modificado 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural.
9. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 8, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble contiene un nucleótido modificado, un nucleótido con un grupo 5'-fosforotioato, y una desoxitimidina.
10. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 9, en donde dicha hebra sentido o dicha hebra antisentido comprende un saliente de 1-2 desoxitimidinas.
11. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende los pares de secuencia seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 322/486, 323/487, 324/488 y 327/491.
12. La molécula de ácido ribonucleico de cadena doble de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de ácido ribonucleico de cadena doble comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica dicha hebra sentido o dicha hebra antisentido.
13. Una composición farmacéutica que comprende:
- a) al menos una molécula de ácido ribonucleico de cadena doble como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; o
- b) al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica una hebra sentido o una hebra antisentido que comprende la molécula de ácido ribonucleico de cadena doble como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; o,
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 que comprende además un vehículo, estabilizante y/o diluyente aceptable farmacéuticamente.

Tabla 1. Principales secuencias de los ARNds que se dirigen a genes del Virus de la Hepatitis B.

SEQ ID NO	secuencia de la hebra sentido (5'-3')	SEQ ID NO	secuencia de la hebra antisentido (5'-3')
1	CAAGGUAUGUUGCCCGUUU	157	AAACGGGCAACAUACCUUG
2	CUGUAGGCAUAAAUUGGUA	158	TACCAUUUAUGCCUACAG
3	UCUGCGGCGUUUUUAUCAUA	159	UAUGAUAAAACGCCGCAGA
3	UCUGCGGCGUUUUUAUCAUA	160	TAUGAUAAAACGCCGCAGA
4	ACCUCUGCCUAAUCAUCUC	161	GAGAUGAUUAGGCAGAGGU
5	UUUACUAGUGCCAUUUGUA	162	TACAAUUGGCACUAGUAAA
6	ACCUCUGCCUAAUCAUCUA	163	TAGAUGAUUAGGCAGAGGU
7	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	164	GACCAUUUAUGCCUACAG
8	UGUCUGCGGCGUUUUUAUCA	165	UGAUAAAACGCCGCAGACA
8	UGUCUGCGGCGUUUUUAUCA	166	TGAUAAAACGCCGCAGACA
9	UACUAGUGCCAUUUGUUA	167	UGAACAAAUGGCACUAGUA
9	UACUAGUGCCAUUUGUUA	168	TGAACAAAUGGCACUAGUA
10	CAACUUUUUACCCUCUGCA	169	TGCAGAGGUGAAAAAGUUG
11	CCAUUUGUUCAGUGGUUUG	170	CGAACACUGAACAAAUGG
12	CCAAGUGUUUGCUGACGCA	171	UGCGUCAGCAAACACUUGG
12	CCAAGUGUUUGCUGACGCA	172	TGCGUCAGCAAACACUUGG
13	CCAUUUGUUCAGUGGUUA	173	TGAACACUGAACAAAUGG
14	UUUACUAGUGCCAUUUGUU	174	AACAAAUGGCACUAGUAAA
15	CACCUCUGCCUAAUCAUCA	175	TGAUGAUUAGGCAGAGGUG
16	CUGGCUCAGUUACUAGUG	176	CACUAGUAAACUGAGCCAG
17	CAAGGUAUGUUGCCCGUUA	177	TAACGGGCAACAUACCUUG
18	CUGGCUCAGUUACUAGUA	178	TACUAGUAAACUGAGCCAG
19	GAGGCUGUAGGCAUAAAUC	179	AAUUUAUGCCUACAGCCUC
20	CAGUUUACUAGUGCAUUUU	180	AAAUGGCACUAGUAAACUG
21	AGGUAUGUUGCCCGUUUGU	181	ACAAACGGGCAACAUACCU
22	UAUGUUGCCCGUUUGUCCA	182	UGGACAAACGGGCAACAU
23	GAGGCUGUAGGCAUAAAUA	183	TAUUUAUGCCUACAGCCUC
24	GUCUGCGGCGUUUUUAUCAU	184	AUGAUAAAACGCCGCAGAC
25	CAACUUUUUACCCUCUGCC	185	GGCAGAGGUGAAAAAGUUG
26	CCGUGUGCACUUCGCUUCA	186	UGAAGCGAAGUGCACACGG
26	CCGUGUGCACUUCGCUUCA	187	TGAAGCGAAGUGCACACGG
27	UCAAGGUAUGUUGCCCGUA	188	TACGGGCAACAUACCUUGA
28	CAGUUUACUAGUGCAUUA	189	TAAUGGCACUAGUAAACUG
29	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	190	AAUUGAGAGAAGUCCACCA
30	AGGUAUGUUGCCCGUUUGA	191	TCAAACGGGCAACAUACCU
31	CUGCUCGUGUUACAGGCGG	192	CCGCCUGUAAACAGAGCAG
32	UAUGUUGCCCGUUUGUCCU	193	AGGACAAACGGGCAACAU
33	UCAAGGUAUGUUGCCCGUU	194	AACGGGCAACAUACCUUGA
34	UCUUAUCAACACUUCGGA	195	UCCGGAAGUGUUGAUUAAGA
34	UCUUAUCAACACUUCGGA	196	TCCGGAAGUGUUGAUUAAGA
35	CACCUCUGCCUAAUCAUCU	197	AGAUGAUUAGGCAGAGGUG
36	AUAAGAGGACUCUUGGACU	198	AGUCCAAGAGUCCUCUUAU
37	GUCUGCGGCGUUUUUAUCAA	199	TUGAUAAAACGCCGCAGAC
38	GGCGCUGAAUCCCGCGGAC	200	GUCCGCGGGAUUCAGCGCC

FIG. 1

39	CGCGUCGCAGAAGAUUCUA	201	UGAGAUUCUUCGCGACGCG
40	AAUGUCAACGACCGACCUU	202	AAGGUCGGUCGUUGACAUU
41	GCUCAGUUUACUAGUGCCA	203	UGGCACUAGUAAACUGAGC
42	UGGUGGACUUCUCUCAAUA	204	TAUUGAGAGAAGUCCACCA
43	AUCGCCGCGUCGCAGAAGA	205	UCUUCUGCGACGCGGCGAU
44	GCCAUUUUGUUCAGUGGUUC	206	GAACCACUGAACAAAUGGC
45	CGAUCCAUAUCGCGGAACU	207	AGUUCGCGAGUAUGGAUCG
46	UCACCUUCUGCCUAAUCAUC	208	GAUGAUUAGGCAGAGGUGA
47	GUGGACUUCUCUCAAUUUU	209	AAAAUUGAGAGAAGUCCAC
48	GGGUCACCAUAUUCUUGGG	210	CCCAAGAAUAUGGUGACCC
49	GCCGCGUCGCAGAAGAUUCU	211	AGAUUCUUCGCGACGCGGC
50	UCAAUUCGCCGCGUCGAGA	212	UCUGCGACGCGGCGAUUGA
51	UGGAUGUGUCUGCGGCGUU	213	AACGCCGAGACACAUCCA
52	UACUGUUAAGCCUCCAAG	214	CUUGGAGGCUUGAACAGUA
53	GUUUACUAGUGCCAUUUGU	215	ACAAAUGGCACUAGUAAAC
54	ACUAGUGCCAUUUGUUCAG	216	CUGAACAAAUGGCACUAGU
55	CCGCGUCGCAGAAGAUUCUC	217	GAGAUUCUUCGCGACGCGG
56	UAUCUUUAACAACAUUCCG	218	CGGAAGUGUUGAUAAAGUA
57	GGCCAAAUAUCGAGUCCC	219	GGGACUGCGAAUUUUGGCC
58	UUCACCUUCUGCCUAAUCAU	220	AUGAUUAGGCAGAGGUGAA
59	CUCAGUUUACUAGUGCCAUC	221	AUGGCACUAGUAAACUGAG
60	UGUUGCCCGUUUGUCCUCU	222	AGAGGACAAACGGGCAACA
61	UAGUGCCAUUUGUUCAGUG	223	CACUGAACAAAUGGCACUA
62	AGGCUUGAGGCAUAAAUUG	224	CAAUUUUAGCCUACAGCCU
63	AUGUGUCUGCGGCGUUUUA	225	UAAAACGCCGAGACACAU
63	AUGUGUCUGCGGCGUUUUA	226	TAAAACGCCGAGACACAU
64	ACUUCGCUUACCCUCUGCA	227	UGCAGAGGUGAAGCGAAGU
65	CGUGUGCACUUCGCUUCAC	228	GUGAAGCGAAGUGCACACG
66	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	229	AUUGAGAGAAGUCCACCAC
67	UGUGUCUGCGGCGUUUUA	230	AUAAAACGCCGAGACACA
68	AAGGUAUGUUGCCCGUUUG	231	CAAACGGGCAACAUACCUU
69	UCAACGACCGACCUUGAGG	232	CCUCAAGGUCGGUCGUUGA
70	CAUAAGAGGACUCUUGGAC	233	GUCCAAGAGUCCUCUUAUG
71	GUCAACGACCGACCUUGAG	234	CUCAAGGUCGGUCGUUGAC
72	AUAUUCUUGGGAACAAGAG	235	CUCUUGUUCCCAAGAAUUA
73	UGCUCGUGUACAGGCGGG	236	CCCGCCUGUAAACAGAGCA
74	CAAUCGCCGCGUCGAGAA	237	UUCUGCGACGCGGCGAUUG
75	ACUGUUAAGCCUCCAAGC	238	GCUUGGAGGCUUGAACAGU
76	CGCCGCGUCGCAGAAGAUUC	239	GAUCUUCUGCGACGCGGCG
77	CAUUUGUUCAGUGGUUCGU	240	ACGAACCACUGAACAAAUG
78	CGCUGAAUCCCGCGGACGA	241	UCGUCCGCGGGAUUCAGCG
79	UGGGUCACCAUAUUCUUGG	242	CCAAGAAUAUGGUGACCCA
80	UCCUCUGCCGAUCCAUAUCU	243	AGUAUGGAUCGCGAGAGGA
81	AUGUCAACGACCGACCUUG	244	CAAGGUCGGUCGUUGACAU
82	CCUCUGCCUAAUCAUCUCA	245	UGAGAUGAUUAGGCAGAGG
83	ACCGUGUGCACUUCGCUUC	246	GAAGCGAAGUGCACACGGU
84	UGCCGAUCCAUCUGCGGA	247	UCCGAGUAUGGAUCGGCA

FIG. 1

85	CAGAGUCUAGACUCGUGGU	248	ACCACGAGUCUAGACUCUG
86	CUGUUCAAGCCUCCAAGCU	249	AGCUUGGAGGCUUGAACAG
87	GGAGGCUGUAGGCAUAAU	250	AUUUAUGCCUACAGCCUCC
88	AGGAGGCUGUAGGCAUAAA	251	UUUAUGCCUACAGCCUCCU
89	GGUGGACUUCUCUCAUUU	252	AAAUUGAGAGAAGUCCACC
90	GCAACUUUUUACACCUCUGC	253	GCAGAGGUGAAAAAGUUGC
91	CUGCUCGUGUUACAGGCGA	254	TCGCCUGUAACACGAGCAG
92	CUAGUGCCAUUUUGUUCAGU	255	ACUGAACAAAUGGCACUAG
93	CUGCCGAUCCAUCUGCGG	256	CCGCAGUAUGGAUCGGCAG
94	GUGUGCACUUCGCUUCACC	257	GGUGAAGCGAAGUGCACAC
95	GCUCGUGUUACAGGCGGGC	258	GCCCGCCUGUAACACGAGC
96	CCUUAUCUUAUCAACAUUC	259	GAAGUGUUGAUAAAGAUAGG
97	UCUCAAUUCGCGCGUCGCA	260	UGCGACGCGCGAUUGAGA
98	GCCCUCUCUGCCUUCUCA	261	UGAGAAGGCACAGACGGGC
99	CUAUCUUAUCAACACUUC	262	GGAAGUGUUGAUAAAGAUAG
100	AUGUUGCCCUGUUUGUCCUC	263	GAGGACAAACGGGCAACAU
101	GUAUGUUGCCCUGUUUGUCC	264	GGACAAACGGGCAACAUAC
102	CUUCGCUUCACCUCUGCAC	265	GUGCAGAGGUGAAGCGAAG
103	UGUGCACUUCGCUUCACCU	266	AGGUGAAGCGAAGUGCACA
104	GCCAAAUUCGCAGUCCCG	267	CGGGACUUCGAAUUUUGGC
105	CCUGCUCGUGUACAGGGC	268	CGCCUGUAACACGAGCAGG
106	UGGAGUGUGGAUUCGCACU	269	AGUGCAGAAUCCACACUCCA
107	AACGACCGACCUUGAGGCA	270	UGCCUCAAGGUCGGUCGUU
108	ACAGAGUCUAGACUCGUGG	271	CCACGAGUCUAGACUCUGU
109	AAUCGCGCGUCGCAGAAG	272	CUUCUGCGACGCGGCGAUU
110	GGUAUGUUGCCCUGUUUGUC	273	GACAAACGGGCAACAUACC
111	GCCGAUCCAUCUGCGGAA	274	UUCCGCAGUAUGGAUCGGC
112	GCCCUAUCUUAUCAACACU	275	AGUGUUGAUAAAGAUAGGGC
113	AGUUUACUAGUGCCAUUUG	276	CAAUUGGCACUAGUAAACU
114	UGUCAACGACCGACCUUGA	277	UCAAGGUCGGUCGUUGACA
115	ACUUCUCUCAAUUUUCUAG	278	CUAGAAAUUGAGAGAAGU
116	GCGCGGGACGUCCUUUGUC	279	GACAAAGGACGUCCCCGCGC
117	UCUAGACUCGUGGUGGACU	280	AGUCCACCACGAGUCUAGA
118	GAUCCAUCUGCGGAACUC	281	GAGUUCGCGAGUAUGGAUC
119	CUCUGCCGAUCCAUCUGC	282	GCAGUAUGGAUCGGCAGAG
120	UCUGCCGAUCCAUCUGCG	283	CGCAGUAUGGAUCGGCAGA
121	CCUCUGCCGAUCCAUCUG	284	CAGUAUGGAUCGGCAGAGG
122	GCACCUCUCUUUACGCGGU	285	ACCGCGUAAAGAGAGGUGC
123	AAGAACUCCUCGCCUCGC	286	GCGAGGCGAGGGAGUUCU
124	GAACUCCUCGCCUCGCAG	287	CUGCGAGGCGAGGGAGUUC
125	UCUCUCAAUUUUCUAGGGC	288	GCCCUAGAAAUUGAGAGA
126	GGGCGCACCUUCUUUACG	289	CGUAAAGAGAGGUGCGCCC
127	CCGAUCCAUCUGCGGAAC	290	GUUCCGCAGUAUGGAUCGG
128	AACUCCUCGCCUCGCAGA	291	UCUGCGAGGCGAGGGAGUU
129	CUCCUCUGCCGAUCCAUC	292	GUAUGGAUCGGCAGAGGAG
130	GGAGUGUGGAUUCGCACUC	293	GAGUGCGAAUCCACACUCC
131	CGGGCGACCUUCUUUAC	294	GUAAAGAGAGGUGCGCCCG

FIG. 1

132	GUCUCAAU CGCCGCGUCGC	295	GCGACGCGGCGAUUGAGAC
133	AUCCAUACUGCGGAACUCC	296	GGAGUUCGCGAGUAUGGAU
134	CGCACCUCUCUUUACGCGG	297	CCGCGUAAAGAGAGGUGCG
135	CAACGACCGACCUUGAGGC	298	GCCUCAAGGUCGGUCGUUG
136	CCAUACUGCGGAACUCCUA	299	UAGGAGUUCGCGAGUAUGG
137	UGAAUCCCGCGGACGACCC	300	GGGUCGUCCGCGGGAUUCA
138	AGAACUCCUCGCCUCGCA	301	UGCGAGGCGAGGGAGUUCU
139	GGCGCACCUCUCUUUACGC	302	GCGUAAAGAGAGGUGCGCC
140	GCGCACCUCUCUUUACGCG	303	CGCGUAAAGAGAGGUGCGC
141	GCUGAAUCCCGCGGACGAC	304	GUCGUCCGCGGGAUUCAGC
142	CACUUCGCUUACCUUCUGC	305	GCAGAGGUGAAGCGAAGUG
143	CUCAAU CGCCGCGUCGCGAG	306	CUGCGACGCGGCGAUUGAG
144	UCCCGUCGGCGCUGAAUCC	307	GGAUUCAGCGCCGACGGGA
145	CUGAAUCCCGCGGACGACC	308	GGUCGUCCGCGGGAUUCAG
146	AGAGUCUAGACUCGUGGUG	309	CACCACGAGUCUAGACUCU
147	UCCAUAUGCGGAACUCCU	310	AGGAGUUCGCGAGUAUGGA
148	GCGCUGAAUCCCGCGGACG	311	CGUCCGCGGGAUUCAGCGC
149	AGUGUGGAUUCGCACUCCU	312	AGGAGUGCGAAUCCACACU
150	CCUGCUCGUGUUACAGGC	313	GCCUGUAACACGAGCAGGG
151	GAAUCCCGCGGACGACCCG	314	CGGGUCGUCCGCGGGAUUC
152	AAGCUGUGCCUUGGGUGGC	315	GCCACCCAAGGCACAGCUU
153	GCCUGCUCGUGUUACAGG	316	CCUGUAACACGAGCAGGGC
154	GUCCCGUCGGCGCUGAAUC	317	GAUUCAGCGCCGACGGGAC
155	AUCUUAUCAACACUUCGG	318	CCGGAAGUGUUGAUUAAGAU
156	CUUAUCAACACUUCGGAA	319	UUCGGAAGUGUUGAUUAAG
156	CUUAUCAACACUUCGGAA	320	TUCCGGAAGUGUUGAUUAAG

FIG. 1

Tabla 2. Actividad experimental en el sistema reportero psiCHECK2 en células COS7.

SEQ ID NO	secuencia de la hebra sentido (5'-3')	SEQ ID NO	secuencia de la hebra antisentido (5'-3')	Actividad experimental en el sistema reportero psiCHECK2 en células COS7.	
				10 nM ARNsi	1 nM ARNsi
				media remanente de ARN %	desviación estándar de ARN %
321	caAGGuAuGuuGcccGuuudTsdT	485	AAACGGGcAAcAuACCUUGdTsdT	13	1
322	CfuGfuAfgGfcAfaUfaUfgGfuAf(invdt)	486	pdTfAfcAfaUfaUfaUfgCfuAfcAfgdTsdT	8	2
323	ucuGcGGcGuuuuAucAuAdTsdT	487	uAUGAuAAAAACCCGcAGAdTsdT	15	7
324	UfcUfgCfGfcGfuUfaUfcAfuAf(invdt)	488	pdTfUfGfaUfaAfaAfcCfcGfaGfadTsdT	6	2
325	accucuGccuAucAucucdTsdT	489	GAGAUuAGGcAGAGGdTsdT	17	1
326	UfuUfaCfuAfgUfgCfcAfuUfgGfuAf(invdt)	490	pdTfAfcAfaUfaUfgCfaCfuAfgUfaAfadTsdT	8	0
327	AfcCfuCfuGfcCfuAfaUfcAfuCfuAf(invdt)	491	pdTfAfgAfuGfaUfaUfgAfgAfgGfuUdTsdT	6	2
328	cuGuAGGcAuAAAAuuGGucdTsdT	492	GACcAAUuUUGCCuAcAGdTsdT	23	2
329	ugucuGcGGcGuuuuAucAdTsdT	493	UGAuAAAAACCCGcAGAcAdTsdT	33	3
330	UfgUfcUfgCfGfcGfuUfaUfcAf(invdt)	494	pdTGfaUfaAfaAfcCfcGfaGfaCfadTsdT	6	0
331	uacuAGuGccAuuuGuucAdTsdT	495	UGAAcAAUUGGcAcuAGuAdTsdT	18	3
332	UfaCfuAfgUfgCfcAfuUfgGfuUfcAf(invdt)	496	pdTGfaAfcAfaUfaUfgCfaCfuAfgUfadTsdT	6	2
333	CfaAfcUfuUfuUfcAfcCfuCfuGfcAf(invdt)	497	pdTGfcAfgAfgGfuGfaAfaGfuUfgdTsdT	6	2
334	ccAuuuGuucAGuGGuucdTsdT	498	CgAAcAcCUgAAcAAUUGGdTsdT	12	1
335	ccAAGuGuuuGcuGAcGAdTsdT	499	UGCGUcAGcAAcAAcUUGGdTsdT	18	2
336	CfaAfaGfuUfuUfgUfgAfcGfcAf(invdt)	500	pdTGfcGfuCfaGfcAfaAfcUfuGfgdTsdT	8	1
337	CfaUfuUfuUfcAfcAfgUfgGfuUfcAf(invdt)	501	pdTGfaAfcCfaCfuGfaAfcAfaUfgdTsdT	7	2
338	uuuAcuAGuGccAuuuGuudTsdT	502	AAcAAUUGGcAcuAGuAAAdTsdT	21	2
339	CfaCfcUfcUfgCfcUfaAfuCfaUfcAf(invdt)	503	pdTGfaUfgAfuUfaGfcGfaGfaGfgUfgdTsdT	9	0
340	cuGGcucAGuuuAcuAGuGdTsdT	504	cAcuAGuAAAcUgAGcAcAGdTsdT	34	3
341	CfaAfgGfuAfuUfgCfcGfuUfuAf(invdt)	505	pdTfAfcAfgCfaAfaUfcCfuUfgdTsdT	8	0
342	CfuGfcUfcAfuUfuUfcAfuGfuAf(invdt)	506	pdTfAfcUfaGfaAfaUfgAfgCfaAfgdTsdT	11	3
343	gaGGcuGuaGGcAuAAAAuudTsdT	507	AAUuUUGCCuAcAcGCCUCdTsdT	16	1

FIG. 2

344	caGuuuAcuAGuGccAuuuudTsdT	508	AAUUGGcACuAGuAAACUUGdTsdt	37	1	33	8
345	agGuAuGuuGcccGuuuGudTsdt	509	AcAAACGGcAAcAuACCUdTsdt	33	3	34	4
346	UfaUfgUfuGfcCfcGfuUfuGfuCfcAf(invdt)	510	pdTGfAfCfaAfcGfgGfcAfaCfaUfadTsdt	9	3	35	5
347	GfaGfgCfuGfuAfgGfcAfuAfaAfuAf(invdt)	511	pdTAfuUfuAfuGfcCfuAfaCfcUfcUfcdTsdt	9	1	36	4
348	gucuGcGGcGuuuuAucAudTsdt	512	AUGAuAAACCCcGAGAcTsdt	26	3	36	14
349	caAcuuuuucAccucGccdTsdT	513	GGcAGAGGUGAAAAAGUJGdTsdt	24	2	37	9
350	ccGuGuGcAcuucGcuucAdTsdt	514	UGAAGCGAAGUGcAcACGGdTsdT	13	1	16	5
351	CfcGfuGfuGfcAfcUfuCfgCfuUfcAf(invdt)	515	pdTGfAfCfaAfcGfgGfcAfaCfcGfgdTsdT	13	2	38	4
352	UfcAfaGfgUfaUfgUfuGfcCfcGfuAf(invdt)	516	pdTAfcGfgGfcAfaCfaUfaCfcUfuGfadTsdt	12	1	38	4
353	CfaGfuUfuAfcUfaGfuGfcCfaUfuAf(invdt)	517	pdTAfaUfgGfcAfcUfaGfuAfaAfcUfgdTsdT	12	2	38	5
354	ugGuGGAcuucucAAuudTsdt	518	AUUUGAGAGAAGUCcAcAdTsdt	24	6	39	16
355	AfgGfuAfuGfuUfgCfcGfuUfgAf(invdt)	519	pdTCfaAfaCfgGfgCfaAfcAfuAfcCfudTsdt	18	1	40	4
356	cuGcucGuGuuAcAGGcGGdTsdT	520	CCGCCUGuAAACCGAGcAgdTsdT	26	2	40	11
357	uauGuuGcccGuuuGuuccdTsdT	521	AGGAcAAACGGGcAAcAuAdTsdt	42	1	40	3
358	ucAAGGuAuGuuGcccGuudTsdt	522	AACGGGcAAcAuACCUUGAdTsdt	31	4	42	12
359	ucuuAucAAcAcuuccGGAdTsdt	523	UCCGGAAAGUUGAuAAGAdTsdt	35	2	43	38
360	UfcUfuAfuCfaAfcUfuCfcGfgAf(invdt)	524	pdTCfcGfgAfaGfuUfgUfuAfaGfadTsdt	32	2	46	3
361	caccucGccuAAucAucudTsdt	525	AGAUAuuAGGcAGAGGUGdTsdT	31	3	47	8
362	auAAGAGGAcucuuGGAcudTsdt	526	AGUccAAGAGUCCUCUuAUdTsdT	28	1	49	6
363	GfuCfuGfcGfgCfuUfuAfuCfaAf(invdt)	527	pdTUfgAfaAfaCfcGfcCfcAfgAfcdTsdt	15	0	51	4
364	ggcGcuGAAucccGgAcdTsdT	528	GUCCGGGGAUcAGCCcCdTsdt	24	3	51	10
365	cgcGucGcAGAGAuucAdTsdt	529	UGAGAUCUUCUGCGACCGdTsdT	46	3	53	6
366	aaUGucAAcGAccGAccuudTsdt	530	AAGGUCGGUCGUUGAcAUJdTsdT	40	1	54	8
367	gcucAGuuuAcuAGuGccAdTsdt	531	UGGcACuAGuAAACUGAGCcdTsdt	37	5	51	4
368	UfgGfuGfgAfcUfuCfuCfaAfuAf(invdt)	532	pdTAfuUfgAfgAfaGfuCfcAfcCfadTsdt	20	4	58	6
369	aucGccGcGucGcAGAAAGAdTsdt	533	UCUUCUGCGACGGCGAUdTsdT	57	6	58	1
370	gccAuuuGuuucAGuGGuuudTsdt	534	GAACcACUGAAcAAAUUGGcCdTsdt	36	3	60	6
371	cgAuuccAuAcuGcGGAAcudTsdt	535	AGUUCcGcAGuAUGGAUCGdTsdT	43	8	61	9
372	ucAccucGccuAAucAucdTsdT	536	GAUGAUuAGGcAGAGGUGAdTsdt	48	4	61	10
373	guGGAcuucucucAAuuudTsdt	537	AAAAUUGAGAGAAGUCcAcCdTsdt	31	4	61	5
374	ggGucAccAuAuucuuGGGdTsdT	538	CCcAAGAAuAUGGUGAGCCcCdTsdt	58	6	62	10

FIG. 2

375	gccGcGucGcAGAAAGAuucudTsdT	539	AGAUCUUCUGCGACGGCGCdTsdT	59	3	64	7
376	ucAAucGccGcGucGcAGAdTsdT	540	UCUGCGACGGCGAUUGAdTsdT	59	1	64	9
377	ugGAuGuGucuGcGcGuudTsdT	541	AACGCCGcAGAcAcAUCcAdTsdT	44	8	65	12
378	uacuGuucAAGccuccAAGdTsdT	542	CUUGGAGGCUUGAAcAGuAdTsdT	51	2	65	32
379	guuuAcuAGuGccAuuuGudTsdT	543	AcAAUUGGcAcuAGuAAAcCdTsdT	44	5	66	6
380	acuAGuGccAuuuGuucAGdTsdT	544	CUGAAcAAUUGGcAcuAGUdTsdT	56	0	66	5
381	ccGcGucGcAGAAAGAuucudTsdT	545	GAGAUUUUCUGCGACGGCdTsdT	59	3	67	11
382	uauuuAucAAcAcuuceGdTsdT	546	CGGAAGUGUUGAuAAGAuAdTsdT	37	1	67	51
383	ggcAAAAuucGcAGucccdTsdT	547	GGGACUGCGAAUUUUUGGCCdTsdT	49	6	67	7
384	uucAccucuGccuAAucAudTsdT	548	AUGAUuAGGcAGAGGUGAAAdTsdT	50	4	68	7
385	cucAGuuuuAcuAGuGccAudTsdT	549	AUGGcAcuAGuAAACUGAGdTsdT	52	2	68	6
386	uguuGcccGuuuGuuccudTsdT	550	AGAGGAcAAAAcGGGcAcAdTsdT	50	2	69	4
387	uaGuGccAuuuGuucAGuGdTsdT	551	cACUGAAcAAUUGGcAcuAdTsdT	46	1	70	8
388	agGcuGuAGGcAuAAuuGdTsdT	552	cAAUuAuUGCCuAcAGCCUdTsdT	69	3	71	13
389	auGuGucuGcGcGuuuuAdTsdT	553	uAAAAcCCGcAGAcAcAUdTsdT	17	6	33	12
390	AfuGfuGfuCfuGfcGfcGfuUfuAfl(invdtT)	554	pdTafaFaCfGcFcfGfGfAfcAfudTsdT	24	3	72	4
391	acuuGcuucAcucucGcAdTsdT	555	UGcAGGGUGAAcCGAAGUdTsdT	49	4	73	4
392	cguGuGcAcuucGcuucAcAdTsdT	556	GUGAAGCGAAGUGcAcCGdTsdT	45	3	73	10
393	guGGuGGAcuucucAcAdTsdT	557	AUUGAGAGAAGUCCcAcCdTsdT	47	5	73	5
394	uguGucuGcGcGuuuuAudTsdT	558	AuAAAAcCCGcAGAcAcAdTsdT	62	8	75	14
395	aaGGuAuGuuGcccGuuuGdTsdT	559	cAAAcCGGcAcAuACCuuUdTsdT	61	3	76	2
396	ucAAcGaccAccuuGAGdTsdT	560	CCUcAAGGUCGGUCGUUGAdTsdT	57	1	76	16
397	cauAAGAGGAcucuuGGAdTsdT	561	GUCcAAGAGUCCUCUuAUGdTsdT	62	4	76	4
398	gucAAcGaccAccuuGAGdTsdT	562	CUcAAGGUCGGUCGUUGAcCdTsdT	55	2	77	13
399	auAuucuuGGGAcAAGAGdTsdT	563	CUCUUGUUCcAAGAAuAUdTsdT	56	5	77	11
400	ugcucGuuuAcAGGcGGGdTsdT	564	CCCGCCUcAacACGAGcAdTsdT	61	5	78	4
401	caAucGccGcGucGcAGAAAdTsdT	565	UUCUGCGACGGCGAUUGdTsdT	65	1	78	4
402	acuGuucAAGccuccAAGcdTsdT	566	GCUUGGAGGCUUGAAcAGUdTsdT	86	3	78	5
403	cgcccGcGucGcAGAAAGAuucdTsdT	567	GAUCUUCUGCGACGGCGCdTsdT	71	3	79	2
404	cauuuGuucAGuGGuucGudTsdT	568	ACGAACcACUGAAcAAAUUGdTsdT	54	5	80	4
405	cgcuGAAuucccGcGcAcGAdTsdT	569	UCGUCCGGCGAUUcAGCGdTsdT	62	2	80	7

FIG. 2

406	ugGGucAccAuAuuuuGGdTsdT	570	CcAAGAAuAUGGUGACcCAdTsdT	75	2	80	16
407	uccucuGccGAuccAuAcudTsdT	571	AGuAUGGAUCGGcAGAGGAdTsdT	73	2	81	3
408	auGucAAcGAccGAccuuGdTsdT	572	caAGGUCGGUCGUUGAcAUdTsdT	69	8	81	7
409	ccucuGccuAAucAucucAdTsdT	573	UGAGAUGAuuAGGcAGAGGdTsdT	81	4	81	4
410	accGuGuGcAcuucGcuucdTsdT	574	GAAGCGAAGUGcAcACGGUdTsdT	46	5	81	7
411	ugccGAuccAuAcuGcGGAdTsdT	575	UCCGcAGuAUGGAUCGGcAdTsdT	61	8	81	5
412	caGAGucucAGAcucGuGudTsdT	576	AcAcGAGUCuAGACUCUGdTsdT	65	9	81	5
413	cuGuucAAGccuccAAGcudTsdT	577	AGCUUGGAGCCUUGAAcAGdTsdT	82	3	82	21
414	ggAGGcuGuAGGcAuAAAdTsdT	578	AUUuAUGCCuAcAGCCUCCdTsdT	68	2	82	12
415	agGAGGcuGuAGGcAuAAAdTsdT	579	UUuAUGCCuAcAGCCUCCdTsdT	55	4	83	5
416	ggUGGAuuucucAAuuudTsdT	580	AAUUGAGAGAAGUCcACcCdTsdT	62	7	84	2
417	gcAAcuuuucAccucGcdTsdT	581	GcAGAGGUGAAAAAGUUGCdTsdT	93	1	85	5
418	CfuGfcUfcGfuUfaCfaGfgCfgAf(invdt)	582	pdTCfgCfcUfgUfaAfcAfcGfaGfaGdTsdT	56	1	86	2
419	cuAGuGccAuuuGuucAGudTsdT	583	ACUGAAcAAAAUUGcAcCuAGdTsdT	66	0	86	6
420	cuGccGAuccAuAcuGcGGdTsdT	584	CCGcAGuAUGGAUCGGcAGdTsdT	73	8	86	5
421	guGuGcAcuucGcuucAccdTsdT	585	GGUGAAGCGAAGUGcAcAcdTsdT	54	4	87	4
422	gcuGuGuuAcAGGcGGGdTsdT	586	GCCCGCCUGuAAcACGAGCdTsdT	91	4	87	5
423	ccuAucuuAucAAcAcuucdTsdT	587	GAAGUUGuAAuAAGuAGGdTsdT	37	2	88	45
424	ucucAAucGccGcGucGcAdTsdT	588	UGCGACGGCGAUUGAGAdTsdT	79	4	88	6
425	gcccGucucGuGccuucucAdTsdT	589	UGAGAAGGcAcAGACGGCdTsdT	85	4	88	16
426	cuAucuuAucAAcAcuucddTsdT	590	GGAAGUGUUGAuAAGAuAGdTsdT	43	3	90	23
427	auGuuGcccGuuuGuuccdTsdT	591	GAGGAcAAACGGGcAcAUdTsdT	87	5	90	4
428	guAuGuuGcccGuuuGuuccdTsdT	592	GGAcAAACGGGcAcAcAUdTsdT	88	4	90	11
429	cuucGcuucAccucGcAcdTsdT	593	GUGcAGAGGUGAAAGCGGAAGdTsdT	69	7	91	5
430	uguGcAcuucGcuucAccuudTsdT	594	AGGUGAAGCGAAGUGcAcAdTsdT	76	3	91	14
431	gccAAAuucGcAGuccGdTsdT	595	CGGGACUGCGAAUUUUGGCDTsdT	81	3	92	3
432	ccuGcucGuuuAcAGGcGdTsdT	596	CGCCUGuAAcACGAGcAGGdTsdT	86	3	92	1
433	ugGAGuGuGGAuucGcAcudTsdT	597	AGUGCGAAUcAcACUCcAdTsdT	87	4	92	3
434	aacGAccAccuuGAGGcAdTsdT	598	UGCCUcAAGGUCGGUCGUUdTsdT	83	9	92	3
435	acAGAGucucAGAcucGuGGdTsdT	599	CcACGAGUCuAGACUCUGdTsdT	89	4	92	4
436	aaucGccGcGucGcAGAAgdTsdT	600	CUUCUGCGACGGCGGAUUDTsdT	85	6	92	2

FIG. 2

437	gguAuGuuGcccGuuuGuudTsdT	601	GAcAAACGGGcAAcAuACCdTsdT	80	2	93	3
438	gccGAuccAuAcuGcGGAAdTsdT	602	UUCcGcAGuAUGGAUCGGCdTsdT	79	3	93	3
439	gccccAucuuAucAAcAcdTsdT	603	AGUGUUGAuAAGAuAAGGGcTsdT	84	4	94	50
440	aguuuAcuAGuGccAuuuGdTsdT	604	cAAUUGGcACuAGuAAAACuTdTsdT	89	7	95	8
441	ugucAAGAccGAccuuGAdTsdT	605	UcAAGGUCGGUCGUUGAcAdTsdT	84	5	95	8
442	acuuucucAAuuuuuAGdTsdT	606	CuAGAAAuuGAGAGAAguTdTsdT	103	3	95	6
443	gcGcGGGAcGuccuuuGuudTsdT	607	GcAAAAGGACGUCCCGCCdTsdT	88	4	97	3
444	ucuAGAcucGuGGuGGAcudTsdT	608	AGUCcAcACGAGUCuAGAdTsdT	90	5	97	2
445	gauccAuAcuGcGGAacudTsdT	609	GAGUUCcGcAGuAUGGAUCdTsdT	73	6	98	4
446	cucuGccGAuccAuAcuGcdTsdT	610	GcAGuAUGGAUCGGcAGAdTsdT	100	5	99	7
447	ucuGccGAuccAuAcuGcdTsdT	611	CgAGuAUGGAUCGGcAGAdTsdT	88	6	99	4
448	ccucuGccGAuccAuAcuGdTsdT	612	cAGuAUGGAUCGGcAGAGdTsdT	98	11	99	5
449	gcAccucuuuAcGcGGudTsdT	613	ACCcGGuAAAAGAGAGGUcCdTsdT	82	7	100	4
450	aaGAAccuccGccuGcdTsdT	614	GcGAGGcAGGGAGUUCUdTsdT	97	6	100	1
451	gaAuccucGccuGcAGdTsdT	615	CUcGAGcGAGGGAGUUCdTsdT	100	2	100	2
452	ucucuuuuuuuuAGGcdTsdT	616	GCCcUAGAAAuuUGAGAdTsdT	102	4	100	8
453	ggGcGcAccucuuuAcGdTsdT	617	CguAAAGAGAGUGCGCCdTsdT	80	4	100	3
454	ccGAuccAuAcuGcGGAacdTsdT	618	GUUCcGcAGuAUGGAUCGGdTsdT	83	5	101	3
455	aacuccucGccuGcAGAdTsdT	619	UCUGcGAGcGAGGGAGUdTsdT	100	2	101	2
456	cuccuGccGAuccAuAcdTsdT	620	GuAUGGAUCGGcAGAGAdTsdT	93	2	101	2
457	ggAGuGuGGAuucGcAcudTsdT	621	GAGUGCGAAUcAcACUCcTsdT	97	5	101	3
458	cgGcGcAccucuuuAcTsdT	622	GuAAAAGAGAGGUcCGCCGdTsdT	83	6	101	6
459	gucAAucGccGcGucGcdTsdT	623	GcGACcGCGGAUUGAGAcdTsdT	92	4	102	9
460	auccAuAcuGcGGAacudTsdT	624	GGAGUUCcGcAGuAUGGAUdTsdT	88	3	102	7
461	cgcAccucuuuAcGcGGdTsdT	625	CCcGGuAAAAGAGAGGUcGGdTsdT	78	1	102	10
462	caAcGAccGAuccuuGAGcdTsdT	626	GCCUcAAGGUCGGUCGUUGdTsdT	88	4	102	8
463	ccAuAcuGcGGAuccuuAdTsdT	627	uAGGAGUUCcGcAGuAUGGdTsdT	85	3	102	5
464	ugAAuccGcGGAcGAccdTsdT	628	GGGUcGUCCCGGGAUUcAdTsdT	92	4	103	3
465	agAAuccucGccuGcAdTsdT	629	UGcGAGGcAGGGAGUUCUdTsdT	94	5	103	2
466	ggcGcAccucuuuuAcGcdTsdT	630	GcGAAAAGAGAGGUcGcCdTsdT	97	7	103	10
467	gcGcAccucuuuuAcGcdTsdT	631	CcGGuAAAAGAGAGGUcGcCdTsdT	99	5	104	7

FIG. 2

468	gcuGAAuccGcGGAcGAcdTsdT	632	GUCGUCCGGGGAUUcAGCdTsdT	84	2	104	3
469	cacuuGcuuAcuuGcdTsdT	633	GcAGAGGUGAAGCGAAGUGdTsdT	90	4	105	12
470	cucAAucGccGcGucGcAGdTsdT	634	CUGCGACGGCGGAUUGAGdTsdT	99	3	105	14
471	uccGucGGGcGcuGAAuccdTsdT	635	GGAUUcAGCCCGACGGGAdTsdT	91	3	106	7
472	cuGAAuccGcGGAcGAcCdTsdT	636	GGUCGUCCGGGGAUUcAGdTsdT	96	2	106	6
473	agAGucUAGAcucGuGGuGdTsdT	637	cAcAcGAGUCuAGACUCUdTsdT	93	4	107	9
474	uccAuAcuGcGGAAuccdTsdT	638	AGGAGUCCCGcAGuAUGGAdTsdT	91	4	107	7
475	gcGcuGAAuccGcGGAcGdTsdT	639	CGUCCGGGGAUUcAGCGCdTsdT	90	3	108	3
476	aguGuGGAuucGcAcuccdTsdT	640	AGGAGUGCGAAUcAcACUdTsdT	94	4	111	3
477	cccuGcucGuuuAcAGGcdTsdT	641	GCCUGuAAcACGAGcAGGGdTsdT	99	11	111	10
478	gaUuccGcGGAcGAcCdTsdT	642	CGGGUCGUCCGGGGAUUCdTsdT	96	3	115	5
479	aaGcuGuGccuuGGGuGGcdTsdT	643	GcAcCcAAGGcAcAGCUUdTsdT	99	5	116	53
480	gccccGcucGuuuAcAGGdTsdT	644	CCUGuAAcACGAGcAGGGCdTsdT	96	5	116	11
481	guccGucGcGcuGAAuccdTsdT	645	GAUcAGCGCGACGGGAcdTsdT	93	2	118	4
482	aucuuAucAAcAuccGGdTsdT	646	CCGGAAGUGUUGAuAAGAUdTsdT	76	3	126	23
483	cuuAucAAcAuccGGAAdTsdT	647	UUCGGGAAGUGUUGAuAAGdTsdT	39	6	42	3

FIG. 2

Tabla 3. Estabilidad sérica de los ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B.

Par SEQ ID No.	Suero de ratón		Suero humano		Suero de macaco	
	sentido	antisentido	sentido	antisentido	sentido	antisentido
	t _{1/2} (hr)					
321/485	26,4	0,5	>48	2,1	n.d.	n.d.
325/489	27,2	6,7	>48	8,8	n.d.	n.d.
350/514	11,3	2,6	>48	17,0	n.d.	n.d.
326/490	>48	11,7	>48	43,9	>48	5,5
324/488	>48	13,3	>48	44,7	>48	6,4
328/492	19,1	9,9	>48	>48	n.d.	n.d.
322/486	>48	14,5	>48	>48	>48	6,5
327/491	>48	16,0	>48	>48	>48	8,1

FIG. 3

Tabla 4. Principales secuencias de los ARNds que se dirigen a genes del Virus de la Hepatitis B y sus equivalentes modificados.

secuencia principal			secuencia modificada		
SEQ ID No.	secuencia de la hebra sentido (5'-3')	SEQ ID No.	secuencia de la hebra sentido (5'-3')	SEQ ID No.	secuencia de la hebra antisentido (5'-3')
1	CAAGGUAUGUUGCCCGUUU	157	AAACGGGCAACAUACCUUG	321	caAGGuAuGuuGcccGuuu dTsdT
2	CUGUAGGCAUAAUUUGUA	158	TACCAUUUUUUGCCUACAG	322	CfuGfuAfgGfcAfuAfaUfuUfgGfuAf(invdt)
3	UCUGGGCGUUUUUAUCAUA	159	UAUGAUAAAAACGCCGAGA	323	ucuGcGGcGuuuuuAucAuA dTsdT
3	UCUGGGCGUUUUUAUCAUA	160	TAUGAUAAAAACGCCGAGA	324	UfcUfgCfgGfcGfuUfuUfaUfcAfuAf(invdt)
4	ACCUCUGCCUAAUCAUCUC	161	GAGAUUAUUAGGCAGAGGU	325	accucuGccuAAucAucucd TsdT
5	UUUACUAGUGCCAUUUUA	162	TACAAAUGGCACUAGUAAA	326	UfuUfaCfuAfgUfgCfcAfuUfuGfuAf(invdt)
6	ACCUCUGCCUAAUCAUCA	163	TAGAUUAUUAGGCAGAGGU	327	AfcCfuCfuGfcCfuAfaUfaUfcAfuCfuAf(invdt)
7	CUGUAGGCAUAAUUUGGUC	164	GACCAUUUUUUGCCUACAG	328	cuGuAGGcAuAAAAuuGGu cdTsdT
8	UGUCUGGGCGUUUUUAUCA	165	UGAUAAAAACGCCGAGACA	329	ugucuGcGGcGuuuuuAucA dTsdT
8	UGUCUGGGCGUUUUUAUCA	166	TGAUAAAAACGCCGAGACA	330	UfgUfcUfgCfgGfcGfuUfuUfaUfcAf(invdt)
9	UACUAGUGCCAUUUUGUCA	167	UGAACAAAUGGCACUAGUA	331	uacuAGuGccAuuuuGuuucA dTsdT
9	UACUAGUGCCAUUUUGUCA	168	TGAACAAAUGGCACUAGUA	332	UfaCfuAfgUfgCfcAfuUfuGfuUfcAf(invdt)
10	CAACUUUUUUCACCUCUG	169	TGCAGAGGUGAAAAAGUUG	333	CfaAfcUfuUfuUfcAfcCfuC dTsdT
				485	AAACGGGcAAcAuACCUUGd TsdT
				486	pdTAfcCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgdTsdT
				487	uAUGAuAAAAACGCCCGcAGAD TsdT
				488	pdTAfuGfaUfaAfaAfcGfcCfcGfaGfadTsdT
				489	GAGAUUAuuAGGcAGAGGU dTsdT
				490	pdTAfcAfaAfuGfgCfaCfuAfgUfaAfadTsdT
				491	pdTAfgAfuGfaUfuAfgGfcAfgAfgGfudTsdT
				492	GACcAAUuuAUGCCcAcAGd TsdT
				493	UGAuAAAAACGCCCGcAGAcAd TsdT
				494	pdTGfaUfaAfaAfcGfcCfcGfaGfadTsdT
				495	UGAACAAAUGGcAcCuAGuAd TsdT
				496	pdTGfaAfaAfuGfgCfaCfuAfgUfadTsdT
				497	pdTGfcAfgAfgGfuGfaAfaAfa

FIG. 4

	CA						fuGfcAf(inv dT)		GfuUfgdTsdT
11	CAUUUGUUCAGUGGU UCG	170	CGAACCCACUGAACAAUUGG	334	ccAuuuGuucAGuGGuuCG dTsdT	498	CGAACCCACUGAACAAUUGG TsdT		
12	CCAAGUGUUUGCUGAC GCA	171	UGCGUCAGCAAAACACUUGG	335	ccAAGUGuuuGcuGAcGc AdTsdT	499	UGCGUcAGcAAAACUUGGd TsdT		
12	CCAAGUGUUUGCUGAC GCA	172	TGCGUCAGCAAAACACUUGG	336	CfAfaGfuGfuUfuGfcUfg AfcGfcAf(inv dT)	500	pdTGfcGfuCfaGfcAfaAfcAfc UfuGfgdTsdT		
13	CCAUUUGUUCAGUGGU UCA	173	TGAACCACUGAACAAUUGG	337	CfAfuUfuGfuUfcAfgUfg GfuUfcAf(inv dT)	501	pdTGfaAfcCfaCfuGfaAfcAfa AfuGfgdTsdT		
14	UUUACUAGUGCCAUUU GUU	174	AACAAUUGGCACUAGUAAA	338	uuuAcuAGuGccAuuuuGuu dTsdT	502	AAcAAUUGGcACuAGuAAAAd TsdT		
15	CACCUCUGCCUAAUCAU CA	175	TGAUGAUUAGGCAGAGGU G	339	CfaCfcUfcUfgCfcUfaAfuC faUfcAf(inv dT)	503	pdTGfaUfgAfuUfaGfgCfaGfa GfgUfgdTsdT		
16	CUGGCUCAGUUUACUA GUG	176	CACUAGUAAACUGAGCCAG	340	cuGGcucAGuuuAcuAGu GdTsdT	504	cACuAGuAAAACUGAGCCcAGd TsdT		
17	CAAGGUUUGUUGCCCG UUA	177	TAACGGGCAACAUAACCUUG	341	CfaAfgGfuAfuGfuUfgCfc CfgUfuAf(inv dT)	505	pdTAfaCfgGfgCfaAfcAfuAfcC fuUfgdTsdT		
18	CUGGCUCAGUUUACUA GUA	178	TACUAGUAAACUGAGCCAG	342	CfuGfgCfuCfaGfuUfuAfc UfaGfuAf(inv dT)	506	pdTAfcUfaGfuAfaAfcUfgAfg CfcAfgdTsdT		
19	GAGGCUGUAGGCAUAA AUU	179	AAUUUUAUGCCUACAGCCUC	343	gaGGcuGuAGGcAuAAAu udTsdT	507	AAUuuAUGCCuAcAGCCUCd TsdT		
20	CAGUUUACUAGUGCCAU UU	180	AAAUGGCACUAGUAAACUG	344	caGuuuAcuAGuGccAuuu dTsdT	508	AAAUGGcACuAGuAAAACUGd TsdT		
21	AGGUUUGUUGCCCGUU UGU	181	ACAAACGGGCAACAUAACCU	345	agGuAuGuuGccccuuuuGu dTsdT	509	AcAAACGGGcAAcAuACCUD TsdT		
22	UAUGUUGCCCGUUUGU CCA	182	UGGACAAACGGGCAACAUA	346	UfaUfgUfuGfcCfcGfuUfu GfuCfcAf(inv dT)	510	pdTGfaAfcAfaAfcGfgGfcAfa CfaUfadTsdT		
23	GAGGCUGUAGGCAUAA AUA	183	TAUUUUAUGCCUACAGCCUC	347	GfaGfgCfuGfuAfgGfcAfu AfaAfuAf(inv dT)	511	pdTAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfg CfcUfcdTsdT		
24	GUCUGCGGCUUUUUAU CAU	184	AUGAUAAAAACGCCGACAGAC	348	gucuGcGGcGuuuuAucAu dTsdT	512	AUGAuAAAAACGCCGcAGACd TsdT		

FIG. 4

25	CAACUUUUUACCCUCUG CC	185	GGCAGAGGGUGAAAAAGUU G	349	caAuuuuuuAccucuGcccd TsdT	513	GGAGAGGGUGAAAAAGUUUG dTsdT
26	CCGUGUGCACUUCGCUU CA	186	UGAAGCGAAGUUGCACACGG	350	ccGuGuGAcuucGcuuca dTsdT	514	UGAAGCGAAGUGcAcACGG dTsdT
26	CCGUGUGCACUUCGCUU CA	187	TGAAGCGAAGUUGCACACGG	351	CfcGfuGfuGfcAfcUfuCfGc fuUfcAf(invdT)	515	pdTGfaAfgCfgAfaGfuGfcAfc AfcGfgdTsdT
27	UCAAGGUUUGUUGCCCC GUA	188	TACGGGCAACAUACCUUGA	352	UfcAfaGfuUfaUfgUfuGfc CfcGfuAf(invdT)	516	pdTAfcGfgGfcAfaCfaUfaCfc UfuGfadTsdT
28	CAGUUUACUAGUGCCAU UA	189	TAAUGGCACUAGUAAAACUG	353	CfaGfuUfuAfcUfaGfuGfc CfaUfuAf(invdT)	517	pdTAfaUfgGfcAfcUfaGfuAfa AfcUfgdTsdT
29	UGGUGGACUUCUCUCA AUU	190	AAUUGAGAGAAAGUCCACCA	354	ugGuGGAcuuucucAAuu dTsdT	518	AAUUGAGAGAAGUCCAcAd TsdT
30	AGGUUUGUUGCCCCGUU UGA	191	TCAAACGGGCAACAUACCU	355	AfgGfuAfuGfuUfgCfcCfG UfuUfgAf(invdT)	519	pdTCfaAfaCfGfGfCfaAfcAfu AfcCfudTsdT
31	CUGCUCGUGUUACAGGC GG	192	CCGCCUGUAAACACGAGCAG	356	cuGcucGuGuuAcAGGcG GdTsdT	520	CCGCCUGuAAcACGAGcGd TsdT
32	UAUGUUGCCCGUUUGU CCU	193	AGGACAAAACGGGCAACAUA	357	uuuGuuGccccGuuuGuuccu dTsdT	521	AGGAcAAAACGGGcAAcAuAd TsdT
33	UCAAGGUUUGUUGCCCC GUU	194	AACGGGCAACAUACCUUGA	358	ucAAGGuAuGuuGccccGu udTsdT	522	AACGGGcAAcAuACCUUGAd TsdT
34	UCUUUAUCAACACUJCCG GA	195	UCCGGAAAGUUGUAUAAG A	359	ucuuAucAAcAcuuccGGGA dTsdT	523	UCCGGAAAGUUGUAUAAGA dTsdT
34	UCUUUAUCAACACUJCCG GA	196	TCCGGAAAGUUGUAUAAGA	360	UfcUfuAfuCfaAfcAfcUfuC fcGfgAf(invdT)	524	pdTCfcGfgAfaGfuGfuUfgAfu AfaGfadTsdT
35	CACCUCUGCCUAAUCAU CU	197	AGAUGAUUAGGCAGAGGU G	361	caccucuGccuAAucAucud TsdT	525	AGAUGAUuAGGcAGAGGGUG dTsdT
36	AUAAGAGGACUCUUGG ACU	198	AGUCCAAGAGUCCUUAU U	362	auAAGAGGAcuuccuGGAc udTsdT	526	AGUCCaAGAGUCCUCUuAU dTsdT
37	GUCUGCGGCUUUUUU CAA	199	TUGAUAAAACGCCGACAGAC	363	GfuCfuGfcGfgCfGUfuUfu AfuCfaAf(invdT)	527	pdTUfgAfuAfaCfGfCfcGfc AfgAfcdTsdT
38	GGCGCUGAAUCCCGCGG	200	GUCCGCGGGAUUCAGCGCC	364	ggcGcuGAAuucccGcGGAc	528	GUCCGCGGGAUuAcAGCGCC

FIG. 4

39	AC CGGUGCGAGAAGAUUCU CA	201	UGAGAUUCUUCGCGACGCG	365	cgGucGcAGAAGAUAucucA dTsdT	529	UGAGAUUCUUCGCGACGCG dTsdT
40	AUGUCAACGACCGACC UU	202	AAGGUCGGUCGUUGACAU U	366	aaUGucAAcGAccGAccuu dTsdT	530	AAGGUCGGUCGUUGAcAUU dTsdT
41	GCUCAGUUUACUAGUG CCA	203	UGGCACUAGUAAACUGAGC	367	gcuAGuuuAcuAGuGccA dTsdT	531	UGGcACuAGuAAACUGAGCd TsdT
42	UGGUGGACUUCUCUCA AUA	204	TAUUGAGAGAAGUCCACCA	368	UfgGfuGfgAfcUfuCfuCfu CfaAfuAf(invdt)	532	pdTAfuUfgAfgAfaGfuCfc AfcCfadTsdT
43	AUCGCCGUCGCGAGAA GA	205	UCUUCUGCGACGGCGGAU	369	aucGccGcGucGcAGAAGA dTsdT	533	UCUUCUGCGACGGCGGAU dTsdT
44	GCCAUUUGUUCAGUGG UUC	206	GAACCACUGAACAAAUGGC	370	gccAuuuGuucAGuGGuuc dTsdT	534	GAACcACUGAAcAAAUGGGCd TsdT
45	CGAUCCAUAUCGCGGAA CU	207	AGUCCGCGAGUUGGAUCG	371	cgAuccAuAcuGcGGAAcu dTsdT	535	AGUCCcGcAGuAUGGAUCG dTsdT
46	UCACCUCGCCUAAUCA UC	208	GAUGAUUAGGCAGAGGUG A	372	ucAccucuGccuAAucAucd TsdT	536	GAUGAUuAGGcAGAGGUGA dTsdT
47	GUGGACUUCUCUCAAU UUU	209	AAAAUUGAGAGAAGUCCAC	373	guGGAcuuucucAuuuuu dTsdT	537	AAAAUUGAGAGAAGUCCAc dTsdT
48	GGUCACCAUAUUUCUU GGG	210	CCCAAGAAUUGGUGACCC	374	ggGucAccAuAuuuuuuGGG dTsdT	538	CCcAAGAAuAUGGUGACCCcd TsdT
49	GCCGCGUCGAGAGAU CU	211	AGAUCUUCUGCGACGGCGC	375	gccGcGucGcAGAAGAuc dTsdT	539	AGAUCUUCUGCGACGGCGGC dTsdT
50	UCAUCCGCGGUCGCA GA	212	UCUGCGACGGCGAUUGA	376	ucAAucGccGcGucGcAGA dTsdT	540	UCUGCGACGGCGGAUUGA dTsdT
51	UGGAUGUGUCUGCGGC GUU	213	AACGCCGACAGACAUCCA	377	ugGAuGuGucGcGGGcGu udTsdT	541	AACGCCGcAGAcAcAUCcAdT sdT
52	UACUGUUAAGCCUCCA AG	214	CUUGGAGGCUUGAACAGUA	378	uacuGuucAAGccuccAAG dTsdT	542	CUUGGAGGCUUGAAcAGuA dTsdT
53	GUUUACUAGUGCCAUAU UGU	215	ACAAAUGGCACUAGUAAAC	379	guuuAcuAGuGccAuuuGu dTsdT	543	AcAAAUGGcACuAGuAAACcd TsdT

FIG. 4

54	ACUAGUGCCAUUUGUU CAG	216	CUGAACAAUUGGCACUAGU	380	acuAGuGccAuuuGuucAG dTsdT	544	CUGAACAAUUGGCACuAGUd TsdT
55	CCGCGUCGAGAGAUC UC	217	GAGAUUUUCGACGCGG	381	ccGcGucGcAGAAAGAuuc dTsdT	545	GAGAUUUUCGACGCGG dTsdT
56	UAUCUUUAACAACAUUC CG	218	CGGAAGUGUUGAUAAAGAU A	382	uaucuuAucAAAcuuccGd TsdT	546	CGGAAGUGUUGAUAAAGAU dTsdT
57	GGCAAAUUCGAGUC CC	219	GGGACUGGAAUUUUGGCC	383	ggccAAAuucGcAGucccd TsdT	547	GGGACUGGAAUUUUGGCC dTsdT
58	UUCACCCUCUGCCAAUC AU	220	AUGAUUAGGCAGAGGUGA A	384	uuAcccuGccuAAuucAud TsdT	548	AUGAUUAGGCAGAGGUGAA dTsdT
59	CUCAGUUUACUAGUGCC AU	221	AUGGCACUAGUAAACUGAG	385	cucAGuuuAcuAGuGccAu dTsdT	549	AUGGcACuAGuAAACUGAG dTsdT
60	UGUUGCCCGUUUGUCC UCU	222	AGAGGACAAACGGGCAACA	386	uguuGcccGuuuGuuccud TsdT	550	AGAGGAcAAACGGGcAAcAd TsdT
61	UAGUGCCAUUUGUUA GUG	223	CACUGAACAAUUGGCACUA	387	uaGuGccAuuuGuucAGu GdTsdT	551	cACUGAACAAUUGGcACuAd TsdT
62	AGGCUUAGGGCAUAAA UUG	224	CAUUUUUGCCUACAGCCU	388	agGcuGuAGGcAuAAAuu GdTsdT	552	cAAUuAuGCCuAcAGCCUd TsdT
63	AUGUGUCUGCGGGGUU UUA	225	UAAAACGCCGCAGACACAU	389	auGuGucuGcGGcGuuuu AdTsdT	553	uAAAACGCCGCAGAcAcAUd TsdT
63	AUGUGUCUGCGGGGUU UUA	226	TAAAACGCCGCAGACACAU	390	AfuGfuGfuCfuGfcGfgCfg UfuUfuAf(invdt)	554	pdTAfaAfaCfcGfcAfgAfcA fcAfudTsdT
64	ACUUCGUUCACCCUCUG CA	227	UGCAGAGGUGAAGCGAAGU	391	acuucGcuucAccucuGcAd TsdT	555	UGcAGAGGUGAAGCGAAGU dTsdT
65	CGUGUGCACUUCGCUUC AC	228	GUGAAGCGAAGUGCACACG	392	cgUguGcAcuucGcuucAc dTsdT	556	GUGAAGCGAAGUGcAcACG dTsdT
66	GUGGUGGACUUCUCUC AAU	229	AUUAGAGAAAGUCCACCAC	393	guGuGGAcuucucucAAu dTsdT	557	AUUAGAGAAAGUCCAcAcCd TsdT
67	UGUGUCUGCGGGGUU UAU	230	AUAAAACGCCGCAGACACA	394	uguGucuGcGGcGuuuuAu dTsdT	558	AuAAAACGCCGCAGAcAcAdT sdT
68	AAGGUUUGUUGCCCGU	231	CAAACGGGCAACAUACCUU	395	aaGGuAuGuuGcccGuuu	559	cAAAACGGGcAAcAuACCUUd

FIG. 4

69	UUAACGACCGACCUUGA GG	232	CCUCAAGGUCGGUCGUUGA	396	ucAAcGAcCGAcCUuGAGG dTsdT	560	CCUcAAGGUCGGUCGUUGA dTsdT
70	CAUAAAGAGGACUCUUG GAC	233	GUCCAAGAGUCCUCUUAUG	397	cauAAGAGGAcucuuGGA cdTsdT	561	GUcCaaGAGUCCUCUUAUG dTsdT
71	GUCAACGACCGACCUUG AG	234	CUCAAGGUCGGUCGUUGAC	398	gucAAcGAcCGAcCUuGAG dTsdT	562	CUcAAGGUCGGUCGUUGAC dTsdT
72	AUAUUCUUGGGAACAA GAG	235	CUCUUUUUCCAAAGAAUAU	399	auAUucuuGGGAaCAAGA GdTsdT	563	CUCUUGUUCCaAGAAuAU dTsdT
73	UGCUCGUGUACAGGC GGG	236	CCC GCCUGUAACACGAGCA	400	ugcucGuGUuuAcAGGcGG GdTsdT	564	CCC GCCUGuAAcACGAGcAd TsdT
74	CAUUCGCGGUCGCGAG AA	237	UUCUGCGACCGCGGAUUG	401	caAucGccGcGucGcAGAA dTsdT	565	UUCUGCGACCGCGGAUUG dTsdT
75	ACUGUUAAGCCUCCAA GC	238	GCUUGGAGGCUUGAACAG U	402	acuGUucAAGccuccAAAGc dTsdT	566	GCUUGGAGGCUUGAAcAGU dTsdT
76	CGCCGCGUCGAGAAGA UC	239	GAUCUUCUGCGACCGGCG	403	cgccGcGucGcAGAAAGAc dTsdT	567	GAUCUUCUGCGACCGGCG dTsdT
77	CAUUUGUUCAGUGGUU CGU	240	ACGAACCACUGAACAAUUG	404	cauuuGUucAGuGGuucGu dTsdT	568	ACGAACcACUGAAcAAAUgD TsdT
78	CGCUGAAUCCCGGGAC GA	241	UCGUCCGCGGGAUUCAGCG	405	cgcuGAAucccGcGGAcGA dTsdT	569	UCGUCCGCGGGAUUCAGCG dTsdT
79	UGGGUCACCAUAUUCU UGG	242	CCAAGAAUAUGGUGACCCA	406	ugGGucAccAuAUuucuuGG dTsdT	570	CcAAGAAuAUGGUGACCCcAd TsdT
80	UCCUCGCCGAUCCAUA CU	243	AGUAUGGAUCGGCAGAGGA	407	uccucuGccGAuccAuAcud TsdT	571	AGuAUGGAUCGGcAGAGGA dTsdT
81	AUGUCAACGACCGACCU UG	244	CAAGGUCGGUCGUUGACAU	408	auGucAAcGAcCGAcCUuG dTsdT	572	cAAGGUCGGUCGUUGAcAU dTsdT
82	CCUCUGCCUAUCAUCU CA	245	UGAGAUGAUUAGGCAGAG G	409	ccucuGccuAAucAucucAd TsdT	573	UGAGAUGAUUAGGcAGAGG dTsdT
83	ACCGUGGACUUCGCU UC	246	GAAAGCGAAGUGCACACGGU	410	accGuGUcAcuucGcuuc dTsdT	574	GAAGCGAAGUGcAcACGGU dTsdT

FIG. 4

84	UGCCGAUCCAUCUGCG GA	247	UCCGCAGUAUGGAUCGGCA	411	ugccGAuccAuAcuGcGGA dTsdT	575	UCCGAGuAUGGAUCGGcA dTsdT
85	CAGAGUCUAGACUCGUG GU	248	ACCACGAGUCUAGACUCUG	412	caGAGucucAGAcucGuGG udTsdT	576	ACcACGAGUCuAGACUCUGd TsdT
86	CUGUUCAAAGCCUCCAAG CU	249	AGCUUGGAGGCUUGAACAG	413	cuGuucAAAGccucccAAAGcu dTsdT	577	AGCUUGGAGGCUUGAAcAG dTsdT
87	GGAGGCUGUAGGCAUA AAU	250	AUUUAUGCCUACAGCCUCC	414	ggAGGcuGuAGGcAuAAA udTsdT	578	AUUuAUGCCuAcAGCCUCCd TsdT
88	AGGAGGCUGUAGGCAU AAA	251	UUUAUGCCUACAGCCUCCU	415	agGAGGcuGuAGGcAuAA AdTsdT	579	UUuAUGCCuAcAGCCUCCUd TsdT
89	GGUGGACUUCUCUCA UUU	252	AAAUUGAGAGAAGUCCACC	416	ggUGGAcuucucucAAuuu dTsdT	580	AAAUUGAGAGAAGUCcACC dTsdT
90	GCAACUUUUUCACCCUCU GC	253	GCAGAGGUGAAAAAGUUGC	417	gcAAcuuuuuAccucucGcd TsdT	581	GcAGAGGUGAAAAAGUUGC dTsdT
91	CUGCUCGUGUJACAGGC GA	254	TCGCCUGUAACACGAGCAG	418	CfuGfcUfcGfuUfaCfa GfgCfAf(invdt)	582	pdTCfgCfcUfgUfaAfcAfcGfa GfcAfgdTsdT
92	CUAGUGCCAUUUGUUC AGU	255	ACUGAACAAAUGGCACUAG	419	cuAGuGccAuuuGuucAGu dTsdT	583	ACUGAAcAAAUGGcAcuAGd TsdT
93	CUGCCGAUCCAUCUGC GG	256	CCGCAGUAUGGAUCGGCAG	420	cuGccGAuccAuAcuGcGG dTsdT	584	CCGcAGuAUGGAUCGGcAGd TsdT
94	GUGUGCACUUCGCUUCA CC	257	GGUGAAGCGAAGUGCACAC	421	guGuGcAcuucGcuucAccd TsdT	585	GGUGAAAGCGAAGUGcAcAC dTsdT
95	GCUCGUGUJACAGGCG GGC	258	GCCCCCUGUAACACGAGC	422	gcucGuGuuAcAGGcGGG cdTsdT	586	GCCCCCUGuAAcACGAGCd TsdT
96	CCUAUCUUUAUCAACACU UC	259	GAAGUGUUGAUAAAGAUAG G	423	ccuAucuuAucAAcAcuucd TsdT	587	GAAGUGUUGAuAAGAuAGG dTsdT
97	UCUCAUUCGCCGGUCG CA	260	UGCGACGGCGGAUUGAGA	424	ucucAAucGccGcGucGcA dTsdT	588	UGCGACGGCGGAUUGAGA dTsdT
98	GCCCGUCUGGCCUUCU CA	261	UGAGAAGGCACAGACGGGC	425	gcccGucGuGccuucucAd TsdT	589	UGAGAAGGcAcAGACGGGC dTsdT
99	CUAUCUUUAUCAACACU UU	262	GGAAGUGUUGAUAAAGUA	426	cuAucuuAucAAcAcuucd	590	GGAAGUGUUGAuAAGAuAG

FIG. 4

100	CC AUGUUGCCCGUUUGUC CUC	263	G	GAGGACAAACGGGCAACAU	427	TsdT auGuuGcccGuuuGuuccuc dTsdT	591	dTsdT GAGGACAAACGGGcAAcAUd TsdT
101	GUUUGUUGCCCGUUUG UCC	264	GGACAAACGGGCAACAUAC	428	dTsdT guAuGuuGccccGuuuGuucc dTsdT	592	TsdT GGAcAAACGGGcAAcAuACd TsdT	
102	CUUCGCUACCCUCUC AC	265	GUGCAGAGGUGAAGCGAAG	429	TsdT cuucGcuucAccucuGcAcd TsdT	593	dTsdT GUGcAGAGGUGAAGCGGAAG dTsdT	
103	UGUGCACUUCGCUUCAC CU	266	AGGUGAAGCGAAGUGCACA	430	TsdT uguGcAuuuGcuucAccud TsdT	594	dTsdT AGGUGAAGCGAAGUGcAcA dTsdT	
104	GCCAAAUUUCGAGUCC CG	267	CGGGACUGCGAAUUUUGGC	431	dTsdT gccAAAuuuGcAGucccG dTsdT	595	dTsdT CGGGACUGCGAAUUUUGGC dTsdT	
105	CCUGCUCGUGUACAGG CG	268	CGCCUGUAACACGAGCAGG	432	dTsdT ccuGcuuGuuAcAGGcG dTsdT	596	TsdT CGCCUGuAAcACGAGcAGGd TsdT	
106	UGGAGUGGGAUUCGC ACU	269	AGUGCGAAUCCACACUCCA	433	udTsdT ugGAGuGuGGAuucGcAc udTsdT	597	TsdT AGUGCGAAUcAcACUCcAd TsdT	
107	AACGACCACCUUGAGG CA	270	UGCCUCAAGGUCGGUCGUU	434	dTsdT aacGAccGaccuuGAGGcA dTsdT	598	dTsdT UGCCUcAAGGUCGGUCGUU dTsdT	
108	ACAGAGUCUAGACUCGU GG	271	CCACGAGUCUAGACUCUGU	435	GdTsdT acAGAGucuAGAcucGuG GdTsdT	599	dTsdT CcACGAGUCuAGACUCUGU dTsdT	
109	AAUCGCCGGUCGCAGA AG	272	CUUCUGCGACGGCGGAUU	436	dTsdT aaucGccGcGucGcAGAAG dTsdT	600	dTsdT CUUCUGCGACGGCGGAUU dTsdT	
110	GGUUGUUGCCCGUUU GUC	273	GACAAACGGGCAACAUACC	437	dTsdT ggUuGuuGcccGuuuGuc dTsdT	601	TsdT GAcAAACGGGcAAcAuACCd TsdT	
111	GCCGAUCCAUACUGCGG AA	274	UUCGCGAUUGGAUCGGC	438	dTsdT gcccGAuccAuAcuGcGGAA dTsdT	602	dTsdT UUCCGcAGuAUGGAUCGGC dTsdT	
112	GCCCUAUUUUAUCAACA CU	275	AGUGUUUGAUAAAGAUAGGG C	439	TsdT gcccUaucuuAucAAcAcud TsdT	603	dTsdT AGUGUUAGuAAGAuAGGGC dTsdT	
113	AGUUUACUAGUGCCAU UUG	276	CAAAUUGGCACUAGUAAAACU	440	dTsdT aguuuAcuAGuGccAuuuG dTsdT	604	TsdT cAAAUGGcAcuAGuAAAACUd TsdT	
114	UGUCAACGACCGACCUU GA	277	UCAAGGUCGGUCGUUGACA	441	dTsdT ugucAAcGAccGAccuuGA dTsdT	605	dTsdT UcAAGGUCGGUCGUUGAcA dTsdT	

FIG. 4

115	ACUUCUCUCAUUUUUCU AG	278	CUAGAAAAUUGAGAGAAGU	442	acuucucucAAuuuuuuAG dTsdT	606	CuAGAAAAUUGAGAGAAGU dTsdT
116	GCGGGGACGUCCUUU GUC	279	GACAAAAGGACGUCCCCGCGC	443	gcGcGGGAcGuuccuuuuGuc dTsdT	607	GACAAAAGGACGUCCCCGCGCd TsdT
117	UCUAGACUCGUGGG ACU	280	AGUCCACCACGAGUCUAGA	444	ucuAGAcucGuGGUGGAc udTsdT	608	AGUCcACcAGAGUCuAGAd TsdT
118	GAUCCAUACUGCGGAAC UC	281	GAGUUCCGCAGUAUGGAUC	445	gauccAuAcuGcGGAAcuc dTsdT	609	GAGUUCcGcAGuAUGGAUC dTsdT
119	CUCUGCCGAUCCAUACU GC	282	GCAGUAUGGAUCGGCAGAG	446	cucuGccGAuccAuAcuGcd TsdT	610	GcAGuAUGGAUCGGcAGAG dTsdT
120	UCUGCCGAUCCAUACUG CG	283	CGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	447	ucuGccGAuccAuAcuGcG dTsdT	611	CGcAGuAUGGAUCGGcAGAG dTsdT
121	CCUCUGCCGAUCCAUAC UG	284	CAGUAUGGAUCGGCAGAGG	448	ccucuGccGAuccAuAcuGd TsdT	612	cAGuAUGGAUCGGcAGAGG dTsdT
122	GCACCUUCUUUACGCG GU	285	ACCGCGUAAAGAGAGGUGC	449	gcAccucuuuuAcGcGGud TsdT	613	ACCGGGuAAAGAGAGGUGC dTsdT
123	AAGAACUCCUCGCCUC GC	286	GCGAGCGAGGGAGUUUCU U	450	aaGAAcuccuccGccucGcd TsdT	614	GCGAGCGAGGGAGUUUCU UdTsdT
124	GAACUCCUCGCCUCGC AG	287	CUGCGAGCGAGGGAGUUUC	451	gaAcuccucGccucGcAGd TsdT	615	CUGCGAGCGAGGGAGUUUC dTsdT
125	UCUCUCAUUUUUCUAG GGC	288	GCCCUAGAAAAUUGAGAGA	452	ucucucAAuuuuuuAGGGc dTsdT	616	GCCCuAGAAAAUUGAGAGA dTsdT
126	GGCGCACCCUCUCUUUA CG	289	CGUAAAAGAGAGGUJCGCCCC	453	ggGcGcAccucucuuuuAcGd TsdT	617	CGuAAAAGAGAGGUJCGCCCC dTsdT
127	CCGAUCCAUACUGCGGA AC	290	GUUCCGCAGUAUGGAUCGG	454	ccGAuccAuAcuGcGGAAc dTsdT	618	GUUCCGcAGuAUGGAUCGG dTsdT
128	AACUCCUCGCCUCGCA GA	291	UCUGCGAGCGAGGGAGU U	455	aacuccucGccucGcAGAd TsdT	619	UCUGCGAGCGAGGGAGU UdTsdT
129	CUCCUCGCCGAUCCAU AC	292	GUUUGGAUCGGCAGAGGA G	456	cuccucuGccGAuccAuAc dTsdT	620	GuAUGGAUCGGcAGAGGAG dTsdT
130	GGAGUGGGAUUCGCA	293	GAGUGCGAAUCCACACUCC	457	ggAGuGuGGAuccGcAcuc dTsdT	621	GAGUGCGAAUCCAcAcUCCd

FIG. 4

131	CUC CGGGCGACCUCUCUUU AC	294	GUAAAGAGAGGUGCGCCCG	458	cgGgGcAccucucuuuAcCd TsdT	622	GuAAAGAGAGGUGCGCCCG dTsdT
132	GUCUCAAUcGCCGCGUC GC	295	GCGACGCGCGGAUUGAGAC	459	gucucAAucGccGcGucGcd TsdT	623	GCGACGCGCGGAUUGAGAC dTsdT
133	AUCCAUAUCGCGGAACU CC	296	GGAGUCCCGCAGUUGGA U	460	auccAAuGcGGAAcucc dTsdT	624	GGAGUCCCGcAGuAUGGAU dTsdT
134	CGCACCUCUCUUACGC GG	297	CCGCGUAAAGAGAGGUGCG	461	cgCAccucuuuAcGcGGd TsdT	625	CCGCGuAAAGAGAGGUGCG dTsdT
135	CAACGACCGACCUUGAG GC	298	GCCUCAAGGUCGGUCGUUG	462	caAcGAcGAccuuGAGGc dTsdT	626	GCCUcAAGGUCGGUCGUUG dTsdT
136	CCAUACUGCGGAACUCC UA	299	UAGGAGUUCGCGAGUAUG G	463	ccAuAcuGcGGAAcuccuA dTsdT	627	uAGGAGUUCcGcAGuAUGG dTsdT
137	UGAAUCCCGCGGACGAC CC	300	GGGUCGUCCCGGGAUUA	464	ugAAuccGcGGAcGAcCcc dTsdT	628	GGGUCGUCCCGGGGAUuAcA dTsdT
138	AGAAUCCCUCCGCCUCG CA	301	UGCGAGGCGAGGGAGUUC U	465	agAAuccuuGccucGcAd TsdT	629	UGCGAGGCGAGGGAGUUC UdTsdT
139	GGCGACCUCUCUUUAC GC	302	GCGUAAAGAGAGGUGCGCC	466	ggGcAccucucuuuAcGcd TsdT	630	GCGuAAAGAGAGGUGCGCC dTsdT
140	GCGCACCUCUCUUUACG CG	303	CGCGUAAAGAGAGGUGCGC	467	gCGcAccucucuuuAcGcGd TsdT	631	CGCGuAAAGAGAGGUGCGC dTsdT
141	GCUGAAUCCCGCGGACG AC	304	GUCGUCCCGGGAUUCAGC	468	gcuGAAuccGcGGAcGAc dTsdT	632	GUCGUCCCGGGAUuAcAGC dTsdT
142	CACUUCGUUCACCCUCU GC	305	GCAGAGGUGAAGCGAAGUG	469	cacuuGcuuAcuccuGcd TsdT	633	GcAGAGGUGAAGCGAAGUG dTsdT
143	CUCAAUCGCCGCGUCGC AG	306	CUGCGACGCGCGAUUGAG	470	cucAAucGccGcGucGcAG dTsdT	634	CUGCGACGCGCGAUUGAG dTsdT
144	UCCCGUCGGCGUGAAU CC	307	GGAUUCAGCGCCGACGGGA	471	uccGucGGcGcuGAAucc dTsdT	635	GGAUuAcGCGCCGACGGGA dTsdT
145	CUGAAUCCCGCGGACGA CC	308	GGUCGUCCCGGGAUUCAG	472	cuGAAuccGcGGAcGAcC dTsdT	636	GGUCGUCCCGGGGAUuAcAG dTsdT

FIG. 4

146	AGAGUCUAGACUCGUG GUG	309	CACCACGAGUCUAGACUCU	473	agAGucuAGAcucGuGGu GdTsdT	637	cACcACGAGUCuAGACUCUd TsdT
147	UCCAUACUGGGAAACUC CU	310	AGGAGUUCGCGAGUAUGGA	474	uccAuAcuGcGGAAcuccu dTsdT	638	AGGAGUUCGcAGuAUGGA dTsdT
148	GCGCUGAAUCCCGGGA CG	311	CGUCCGCGGGAUUCAGCGC	475	gcGcuGAAuccGcGGAcG dTsdT	639	CGUCCGCGGGAUUCAGCGC dTsdT
149	AGUGGGAUUCGCACU CCU	312	AGGAGUCGAAUCCACACU	476	aguGuGGAuucGcAcuccu dTsdT	640	AGGAGUCGAAUCCAcACU dTsdT
150	CCCUGCUCGUGUACAG GC	313	GCCUGUAACACGAGCAGGG	477	ccuGcucGuGuuAcAGGc dTsdT	641	GCCUGuAAcACGAGcAGGGd TsdT
151	GAAUCCCGGGACGACC CG	314	CGGGUCGUCCGCGGAUUC	478	gaAuuccGcGGAcGAcCCG dTsdT	642	CGGGUCGUCCGCGGAUUC dTsdT
152	AAGCUGUGCCUUGGGU GGC	315	GCCACCCAAAGGCACAGCUU	479	aaGcuGuGccuuGGGuGG cdTsdT	643	GCcACcCaaAGGcAcAGCUUd TsdT
153	GCCCUGCUCGUGUACA GG	316	CCUGUAACACGAGCAGGGC	480	gccuGcucGuGuuAcAGG dTsdT	644	CCUGuAAcACGAGcAGGGCd TsdT
154	GUCCCGUCGGGCUGAA UC	317	GAUUCAGCGCCGACGGGAC	481	gucccGucGcGcuGAAuc dTsdT	645	GAUUCAGCGCCGACGGGAC dTsdT
155	AUCUUAUCAACACUUC GG	318	CCGGAAGUGUUGAUAAAG U	482	auccuAucAAcAcuuccGG dTsdT	646	CCGGAAGUGUUGAuAAGAU dTsdT
156	CUUAUCAACACUUCGG AA	319	UUCGGAAGUGUUGAUAA G	483	cuuAucAAcAcuuccGGAA dTsdT	647	UUCGGAAGUGUUGAuAAG dTsdT
156	CUUAUCAACACUUCGG AA	320	TUCCGGAAGUGUUGAUAA G	484	CfuUfaUfcAfaCfuUfcC fgGfaAf(invdt)	648	pdTUfcCfgGfaAfgUfgUfuGfa UfaAfgdTsdT

FIG. 4

Tabla 5. Secuencias de sitios diana de los ARNds que se dirigen al Virus de la Hepatitis B.

posición de 17mer en acc AM282986.1	ARNds sin modificar de la tabla 1		ARNds modificados de la tabla 2		secuencia sitio diana 17mer (5'-3')	cobertura genotípica [%]			
	Par SEQ ID.No.	Par SEQ ID.No.	Par SEQ ID.No.	Par SEQ ID.No.		A (n=332)	B (n=615)	C (n=1332)	D (n=475)
456	1/157	17/177	321/485	341/505	AAGGUAUGUUGCCCGUU	91,3	94,3	94,9	78,3
383	3/159	3/160	323/487	324/488	CUGCGCGUUUUUAUCAU	96,7	95,9	95,9	94,3
1828	4/161	6/163	325/489	327/491	CCUCUGCCUAAUCAUCU	95,5	81,8	96,8	92,8
1782	7/164	2/158	328/492	322/486	UGUAGGCAUAAAUUGGU	97,9	96,1	95,9	97,5
381	8/165	8/166	329/493	330/494	GUCUGCGCGUUUUUAUC	96,4	84,9	94,0	93,9
679	9/167	9/168	331/495	332/496	ACUAGUGCAUUUUGUUC	96,4	90,4	94,9	94,7
687	11/170	13/173	334/498	337/501	CAUUUGUUCAGUGGUUC	96,7	90,4	96,1	97,7
1177	12/171	12/172	335/499	336/500	CAAGUGUUUGCUGACGC	91,3	95,9	91,8	77,5
677	14/174	5/162	338/502	326/490	UUACUAGUGCCAUUUGU	95,5	88,9	94,2	94,7
668	16/176	18/178	340/504	342/506	UGGCUCAGUUUUAUAGU	97,0	94,6	91,0	94,7
1778	19/179	23/183	343/507	347/511	AGGCUAGAGCAUAAA	97,9	95,8	96,2	97,5
674	20/180	28/189	344/508	353/517	AGUUUACUAGUGCCAUU	95,2	88,3	93,8	93,9
458	21/181	30/191	345/509	355/519	GGUAUGUUUGCCCGUUUG	94,6	96,1	98,1	80,2
382	24/184	37/199	348/512	363/527	UCUGCGCGUUUUUAUCA	96,7	95,6	95,3	95,8
1818	25/185	10/169	349/513	333/497	AACUUUUUACCCUCUGC	96,1	92,0	96,5	84,8
1576	26/186	26/187	350/514	351/515	CGUGUGCACUUCGCUUC	97,6	98,4	98,3	95,6
258	29/190	42/204	354/518	368/532	GGUGGACUUCUCUCAAU	91,9	83,6	97,3	90,5
189	31/192	91/254	356/520	418/582	UGCUCGUGUUAACAGGCG	93,7	93,0	93,8	76,0
461	32/193	22/182	357/521	346/510	AUGUUGCCCGUUUGUCC	95,5	96,1	98,4	79,8
455	33/194	27/188	358/522	352/516	CAAGGUAUGUUGCCCGU	91,0	95,4	93,5	93,3
2317	34/195	34/196	359/523	360/524	CUUAUCAACACUUCGGG	89,8	89,8	94,8	77,7
1827	35/197	15/175	361/525	339/503	ACCUCUGCCUAAUCAUC	95,8	82,1	96,5	92,8
1655	36/198		362/526		UAAGAGGACUCUUGGAC	92,2	88,1	90,2	91,4
1438	38/200		364/528		GCGCUGAAUCCCGCGGA	95,5	94,1	92,0	79,6

FIG. 5

2419	39/201			365/529	GCGUCGAGAGAUUC	94,6	89,6	92,3	83,2
1680	40/202		366/530	AUGUCAACGACCGACCU	96,7	83,9	93,6	93,5	
671	41/203		367/531	CUCAGUUUACUAGUGCC	96,7	94,8	92,6	94,7	
2414	43/205		369/533	UCGCCGCGUCGCAGAAAG	88,6	84,1	95,1	92,4	
686	44/206		370/534	CCAUUUUUUUCAGUGUUU	96,7	90,4	96,0	97,5	
1263	45/207		371/535	GAUCCAUACUGCGGAAC	97,3	89,9	93,8	95,6	
1826	46/208		372/536	CACCUCUGCCUAAUCAU	96,1	81,8	96,5	91,6	
260	47/209		373/537	UGGACUUCUCUCAUUU	91,6	83,4	97,3	90,7	
2821	48/210		374/538	GGUACCAUUAUCUUGG	86,7	95,4	96,5	85,3	
2417	49/211		375/539	CCGCGUCGAGAAUUC	94,9	94,8	95,0	92,2	
2411	50/212		376/540	CAAUCGCCGCGUCGAG	87,7	84,6	94,3	90,9	
375	51/213		377/541	GGAUGUGUCUGCGCGGU	95,2	85,7	94,5	93,7	
1859	52/214		378/542	ACUGUUCAAGCCUCCAA	68,4	91,9	97,0	96,4	
676	53/215		379/543	UUUACUAGUGCCAUUUG	95,5	88,9	94,1	94,7	
680	54/216		380/544	CUAGUGCCAUUUUGUUA	96,1	90,2	94,9	94,7	
2418	55/217		381/545	CGCGUCGAGAAUUCU	95,2	94,8	95,0	92,4	
2315	56/218		382/546	AUCUUUAACACUUC	90,1	89,8	94,8	78,3	
303	57/219		383/547	GCCAAAUUCGCAGUCC	98,5	97,2	85,7	94,7	
1825	58/220		384/548	UCACCUCUGCCUAAUCA	96,7	82,0	96,6	92,0	
672	59/221		385/549	UCAGUUUACUAGUGCCA	94,9	88,5	93,8	94,1	
463	60/222		386/550	GUUGCCGUUUGUCCUC	94,9	95,1	98,4	78,9	
682	61/223		387/551	AGUGCCAUUUUGUUCAGU	96,1	89,9	94,8	94,5	
1779	62/224		388/552	GGCUGUAGGCAUAAUUU	97,9	96,3	96,3	97,7	
378	63/225	63/226	389/553 390/554	UGUGUCUGCGCGUUUU	96,7	84,9	93,5	94,3	
1584	64/227		391/555	CUUGCCUUCACCUCUGC	97,6	98,4	97,9	95,4	
1577	65/228		392/556	GUUGGCACUUCGUUCA	97,6	98,2	98,5	95,4	
257	66/229		393/557	UGGUGGACUUCUCUCA	91,9	83,6	97,1	90,5	
379	67/230		394/558	GUGUCUGCGGUUUUA	96,1	84,9	93,6	94,1	
457	68/231		395/559	AGGUUUGUUGCCCGUUU	91,3	94,8	96,7	79,2	

FIG. 5

1684	69/232	396/560	CAACGACCGACCUUGAG	96,4	85,4	94,1	93,3
1654	70/233	397/561	AUAAGAGGACUCUUGGA	92,2	87,8	90,2	91,2
1683	71/234	398/562	UCAACGACCGACCUUGA	96,7	85,7	94,2	93,1
2829	72/235	399/563	UAUUUUUGGGAACAAGA	87,0	96,7	97,1	85,1
190	73/236	400/564	GCUCGUGUUACAGGCGG	94,9	93,3	94,0	76,0
2412	74/237	401/565	AAUCGCCGCGUCGCAGA	88,0	85,7	95,1	92,8
1860	75/238	402/566	CUGUUCAAGCCUCCAAG	68,4	91,7	97,0	96,4
2416	76/239	403/567	GCCGCGUCGAGAAGAU	88,3	83,6	93,8	90,7
688	77/240	404/568	AUUUUUUUCAGUGGUUCG	96,7	90,6	96,1	97,7
1440	78/241	405/569	GCUGAAUCCCGCGGACG	95,8	95,3	92,8	79,8
2820	79/242	406/570	GGGUCACCAUAUUUCUUG	86,4	95,3	96,8	85,3
1255	80/243	407/571	CCUCUGCCGAUCCAUAAC	97,6	90,2	94,9	88,8
1681	81/244	408/572	UGUCAACGACCGACCUU	96,7	85,7	94,3	93,7
1829	82/245	409/573	CUCUGCCUAUCAUCUC	95,8	82,8	97,0	89,3
1575	83/246	410/574	CCGUGUGCACUUCGCUU	97,6	98,5	98,3	95,8
1260	84/247	411/575	GCCGAUCCAUAUCGCGG	97,0	88,6	92,9	95,2
243	85/248	412/576	AGAGUCUAGACUCGUGG	93,7	96,9	95,7	96,0
1861	86/249	413/577	UGUUAAGCCUCCAAGC	68,4	91,7	96,9	96,4
1777	87/250	414/578	GAGGCUUAGGCAUAAA	97,9	95,8	96,3	97,7
1776	88/251	415/579	GGAGGCUUAGGCAUAA	96,7	95,4	96,2	97,7
259	89/252	416/580	GUGGACUUCUCUCAUU	91,9	83,7	97,5	90,7
1817	90/253	417/581	CAACUUUUUACCCUCUG	95,8	91,7	96,2	84,4
681	92/255	419/583	UAGUGCCAUUUUUGUUCAG	96,1	89,9	94,9	94,7
1259	93/256	420/584	UGCCGAUCCAUAUCUGCG	96,7	88,5	92,8	94,9
1578	94/257	421/585	UGUGCACUUCGCUUCAC	97,6	98,0	98,6	95,8
191	95/258	422/586	CUCGUGUUACAGGCGGG	94,9	92,7	92,5	96,0
2313	96/259	423/587	CUAUCUUUAACAACACUU	90,1	89,4	95,3	78,3
2409	97/260	424/588	CUCAUCCCGCGGUCGC	88,6	85,2	96,7	93,1
1548	98/261	425/589	CCCGUCUGUGCCUUCUC	97,9	96,7	95,7	98,1

FIG. 5

2314	99/262	426/590	UAUCUUUAACAACUUC	90,1	89,8	94,9	78,3
462	100/263	427/591	UGUUGCCCGUUUGUCCU	95,2	95,3	98,4	79,2
460	101/264	428/592	UAUGUUGCCCGUUUGUC	95,5	96,1	98,3	79,6
1585	102/265	429/593	UUCGCUUACCCUCUGCA	97,3	98,4	97,8	94,7
1579	103/266	430/594	GUGCACUUCGCUUCACC	97,9	98,4	98,6	95,8
304	104/267	431/595	CCAAAUUCGCAGUCCC	98,5	97,4	85,9	95,2
188	105/268	432/596	CUGCUCGUGUUCACAGGC	93,7	93,0	93,8	75,8
2267	106/269	433/597	GGAGUGUGGAUUCGCAC	93,7	96,4	94,4	97,3
1686	107/270	434/598	ACGACCGACCUUGAGGC	96,4	85,9	93,8	93,1
242	108/271	435/599	CAGAGUCUAGACUCGUG	93,1	96,7	94,9	92,6
2413	109/272	436/600	AUCGCCGCGUCGAGAA	88,6	84,1	95,0	92,8
459	110/273	437/601	GUAGUUGCCCGUUUGU	95,2	95,9	98,3	79,6
1261	111/274	438/602	CCGAUCCAUAUCGCGGA	97,3	89,8	94,1	96,0
2311	112/275	439/603	CCCUAUCUUUAACAAC	93,7	88,9	95,3	78,3
675	113/276	440/604	GUUUACUAGUGCCAUUU	95,2	88,6	93,8	93,9
1682	114/277	441/605	GUCAACGACCGACCUUG	97,0	85,7	94,4	93,1
264	115/278	442/606	CUUCUCUCAAUUUCUA	90,7	82,0	96,4	88,2
1408	116/279	443/607	CGCGGACGUCUUCUUGU	95,5	96,9	95,9	94,5
248	117/280	444/608	CUAGACUCUGGUGGAC	95,5	97,2	96,5	97,1
1264	118/281	445/609	AUCCAUAUCUGCGGAACU	97,9	89,4	94,1	95,6
1257	119/282	446/610	UCUGCCGAUCCAUAUCUG	96,7	88,5	91,1	86,9
1258	120/283	447/611	CUGCCGAUCCAUAUCUGC	96,7	92,5	92,2	88,4
1256	121/284	448/612	CUCUGCCGAUCCAUAUCU	96,7	88,1	90,7	86,5
1527	122/285	449/613	CACCUCUUAUACGCGG	95,8	94,6	95,9	98,3
2381	123/286	450/614	AGAACUCCUCGCCUCG	91,6	95,8	97,3	89,9
2383	124/287	451/615	AACUCCUCGCCUCGCA	97,3	95,8	97,3	90,5
267	125/288	452/616	CUCUCAUUUUUCUAGGG	90,1	82,3	96,4	87,6
1523	126/289	453/617	GGCGCACCUUCUUUAC	95,5	95,1	95,6	97,9
1262	127/290	454/618	CGAUCCAUAUCUGCGGAA	97,6	89,9	94,0	95,8

FIG. 5

2384	128/291	455/619	ACUCCUCGCGCCUCGCAG	97,6	95,8	96,9	90,1
1254	129/292	456/620	UCCUCUGCCGAUCCAUAA	97,6	89,6	94,7	89,1
2268	130/293	457/621	GAGUGGGAUUCGCACU	93,7	93,8	93,5	97,3
1522	131/294	458/622	GGGCGCACCUUCUUUA	95,5	95,1	95,6	97,9
2408	132/295	459/623	UCUCAUUGCCGCGUCG	88,6	84,4	96,4	93,1
1265	133/296	460/624	UCCAUACUGCGGAACUC	97,6	88,5	91,2	95,2
1526	134/297	461/625	GCACCUCUUUACGCG	95,5	94,8	95,8	98,3
1685	135/298	462/626	AACGACCGACCUUGAGG	96,4	85,2	94,1	93,3
1267	136/299	463/627	CAUACUGCGGAACUCCU	97,6	88,1	90,1	95,2
1443	137/300	464/628	GAUCCCGCGGACGACC	95,5	95,4	92,3	79,2
2382	138/301	465/629	GAACUCCUCGCCUCGC	97,3	96,1	97,9	91,6
1524	139/302	466/630	GCGCACCUUCUUUACG	95,2	95,0	95,6	97,9
1525	140/303	467/631	CGCACCUUCUUUACGC	95,2	94,8	95,8	98,3
1441	141/304	468/632	CUGAAUCCCGCGGACGA	95,8	95,3	94,1	79,6
1583	142/305	469/633	ACUUGCUUACCCUCUG	97,6	98,4	98,2	96,6
2410	143/306	470/634	UCAUUGCCGCGUCGCA	88,0	84,6	94,8	92,0
1431	144/307	471/635	CCCGUCGCGCUGAAUC	87,7	93,5	87,7	94,7
1442	145/308	472/636	UGAAUCCCGCGGACGAC	95,8	95,4	92,3	78,9
244	146/309	473/637	GAGUCUAGACUCGUGGU	93,7	96,7	96,0	95,8
1266	147/310	474/638	CCAUACUGCGGAACUCC	97,6	88,3	89,9	95,2
1439	148/311	475/639	CGCUGAAUCCCGCGGAC	95,8	94,8	92,1	79,8
2270	149/312	476/640	GUGUGGAUUCGCACUCC	96,1	94,6	94,6	97,7
187	150/313	477/641	CCUGCUCGUGUUACAGG	93,7	93,2	94,1	76,0
1444	151/314	478/642	AAUCCCGCGGACGACCC	95,5	95,4	92,4	79,2
1875	152/315	479/643	AGCUGUGCCUUGGGUGG	73,8	96,1	96,4	96,2
186	153/316	480/644	CCUUGCUCGUGUACAG	93,7	93,0	93,9	76,0
1430	154/317	481/645	UCCCGUCGGCGCUGAAU	87,3	93,5	87,6	94,7
2316	155/318	482/646	UCUUUAUCAACACUUCGG	89,8	89,8	94,8	77,7
2318	156/319 156/320	483/647 484/648	UUUAACAACACUUCGGGA	89,8	89,9	94,7	77,7

FIG. 5

Tabla 6. Números de acceso al Genbank NCBI de las secuencias genómicas del Virus de la Hepatitis B.

Genotipo A

FJ692613	FJ692587	AF090838	FJ692590	DQ020003	AF090839	GQ477476	GQ477473
FJ692584	EU859907	AJ131570	EU859910	FJ349223	FJ023662	AY862867	EU859928
AY233287	AY233279	FJ692609	AF297624	AB270536	GQ331048	AM295795	FJ692555
EU859904	FJ692610	FJ692563	GQ477496	EU859934	FJ692582	AB453982	EU594391
FJ692579	EU859927	EU859942	EU859930	GQ477492	AY233281	EU594394	FJ692588
AY738141	GQ477481	AY934765	AM184126	AF143305	EU859902	EU859951	AY934773
GQ477482	AY738142	AY161141	GQ331046	DQ788725	FM199974	FJ692570	FJ692575
FJ692559	AB453988	AY373428	EU859950	EU859914	EU859922	GQ331047	AY233276
EU859924	AM410963	GQ477498	FJ692571	EU859948	GQ477479	AF143301	EU859954
GQ414522	DQ298164	GQ477465	EU594395	FJ692569	GQ477484	FJ692607	EU859908
FJ904434	AJ131573	AF418674	AB453983	FJ692594	EF208113	AF143303	EU859898
FJ692565	AB241115	AM184125	GQ477477	DQ315784	EU859947	EU859931	FJ692556
EU859944	EF208115	EU185786	AB222707	EU054331	FJ692566	AF297625	GQ477470
EU859918	EU859941	FJ692572	AF043580	GQ477501	DQ298162	GQ477497	AY233288
DQ788729	FJ692560	EU859953	DQ315786	AB126580	GQ477460	AY903452	AY934770
FJ692598	AY934766	AY934774	FJ692596	FJ692603	U87746	EU859911	AY233275
AY934763	AB246317	AY077735	EU859916	EU859909	AB194952	FJ692591	FJ692576
DQ298161	GQ477466	AB453980	DQ788727	FJ692574	AF090841	FJ692606	AF043560
AB194951	FJ904411	AM295797	FJ692601	EU859955	AF143299	GQ477504	EU594392
EU859938	EU185788	FM199979	GQ477503	AY233277	AY233284	AF143300	AB453987
GQ477463	AY233282	GQ477489	AF143307	AY934772	GQ477480	FJ692583	EU859900
AF090842	FJ692581	GQ477474	EU859936	FJ692589	AY738143	AY233280	AY233283
EU859944	EU859901	AM282986	AF297622	EU594390	AM494718	GQ477464	FJ692580
EU859925	FM199977	AF143302	GQ477490	FJ692554	EU859926	GQ477499	AY738139
FJ692558	AM295799	FJ692593	AY902775	EU859929	AY128092	AY373429	EU185789
AY738140	GQ477487	AY233290	EU594393	GQ477472	FJ692611	AY934764	AB222708
GQ477483	EU859921	AY934768	EU859956	AB453986	AY233278	FJ692562	GQ477485
FJ692578	GQ477467	EU859913	AY233274	GQ477500	EU859906	EU859943	GQ477478
EU859905	GQ161813	FJ692604	FJ692577	FJ692602	AY233285	EU410082	EU859923
FJ692585	EF208114	FJ349224	AY934771	FJ692595	FJ692586	FJ692608	EU859903
AY233286	AY934767	EU859933	AY233289	EU859949	EU185787	AF143306	FJ349222
FJ692612	EU859940	GQ477468	GQ477471	FJ692568	AF418675	FJ692600	AB330371
GQ477462	FJ692561	GQ477495	EU859899	EU859915	GQ477494	GQ477502	AB330372
EU859925	AB241114	AM295800	FJ692557	DQ315785	GQ477469	DQ788726	AB330373
EU086721	DQ298165	GQ477475	FM199981	GQ184323	EU859932	EU859917	AJ627226
AB194950	AY034878	GQ477488	AB453985	AF143304	FJ692605	FJ692597	AJ627227
EU859939	EU859920	AM295796	EU366129	GQ477493	EU859912	EU747320	AJ627228
AF143308	GQ477486	AB453981	AF297623	AF297621	AY934769	FM199980	AP007263
FJ692599	FM199976	FJ692573	GQ477491	EU859935	FJ692592	AB453984	EU304331
DQ788728	AM295798	EU859952	EU859937	DQ020002	GQ184324	AB453979	EU414132
EU859919	FJ692567	EU414134	DQ298163	AF090840	EU859945	S50225	V00866
FJ692564	AB453989	FM199978	EU859946	GQ477461	AF143298		

Genotipo B

EU306702	GU332692	AB073842	AY800389	AY206377	AB106884	AB073843	FJ386688
GU332701	AB073822	AB493832	DQ463798	FJ386636	EU939630	EU939633	AJ131574
EF473975	AY596102	GQ924634	EU939670	D23678	FJ386656	DQ463787	AB073840
FJ787444	DQ904357	AY167098	AY596103	DQ993680	AB116083	FJ386655	AB219429
D23679	EU882001	AB116082	AB073823	EF473974	GQ377641	AY293309	DQ361535
DQ993681	GQ924608	AB205122	GQ377596	AY781187	AF121243	U87747	AB493830
AY033072	GQ924654	EU306670	GQ377537	AY163870	GQ924635	EU564822	DQ993710
GQ924628	EU939671	EU939631	EU919175	EU306703	FJ386676	EU522074	AB365445

FIG. 6

EU919174	DQ463799	AB106885	GU332693	GU332700	AB493833	AB205120	EU882003
FJ562311	GQ377556	GQ924648	AY033073	FJ562222	FJ562262	FJ386675	FJ386582
FJ386615	GQ377568	EU305543	EU564823	GQ377549	FJ562312	AB073847	M54923
EU939673	DQ993683	AB219428	GQ377588	GU332702	GU332691	AB287317	EU660233
GQ924656	FJ386669	AB073841	AY217370	EU306701	EU939672	EU305545	AF121247
GU332690	GU332703	FJ032344	GQ924617	FJ386634	FJ386648	AP011087	GQ377573
EF103278	GQ377622	GQ924637	FJ386608	FJ386668	EU882002	FJ032342	EU522073
GQ377602	EU306700	AB205121	FJ386654	AY206375	DQ993711	GQ377639	FJ562246
EU919176	EU796068	AY330917	EU939632	DQ993682	FJ386583	GQ924611	EU564825
AB300364	EF473977	GQ377643	DQ448628	GQ377569	GQ924631	AY800391	X97851
GQ377595	FJ562260	EU522075	EF473976	AB073821	DQ993698	EU939634	DQ993684
AY220698	AB493831	FJ562240	FJ032358	GQ377594	AY217356	EU939668	AY206373
GQ377625	GU332697	GQ924610	AY217357	EU306695	EU306706	AB471854	AB493829
AF479684	EU919171	EU939669	DQ975271	EU939629	EU579441	AY217368	AB219430
GU332704	GQ377592	EU939635	DQ993699	EU939675	DQ993685	AY596105	EF473972
EU306707	AB073827	AY800390	GQ924630	EU881998	EU919173	GQ924653	DQ993686
AY781183	EU564824	AY163869	AB073826	FJ386584	EU306696	FJ386610	AF121245
EU882004	GQ377644	GQ377638	GU332696	FJ349296	GU332695	EU939676	AB073839
FJ349236	EU522072	EU305544	DQ377158	AY596106	FJ562316	EU306705	EU660231
EU939674	X97850	AB287316	GQ377604	EF473971	AB287329	GU332706	EU139543
EU939628	EU660232	AB073846	EU919170	AB100695	GQ377590	FJ562224	EU158262
GQ924651	AF121246	AP011086	GQ205440	GU332705	AB073825	AB205119	AB246335
EU330998	AB493835	GU332707	GQ377606	AB287314	EU660230	AY217364	AB073829
EU306677	AF282918	EU939677	GU332694	DQ993708	AY206380	AY596109	GQ377561
EU939636	AY206390	AY596104	AY217355	AY800392	FJ386660	EU881997	AB033555
DQ993709	EU487256	AY217369	AB241116	EU939637	EU306709	GQ924603	FJ386681
AY217374	AB241117	AB471855	GQ924632	EU158263	DQ995803	DQ463792	AY217358
EU796071	DQ993687	AB073824	EU487257	EU330999	FJ562289	FJ562254	DQ993696
AP011085	AB073858	AB287328	AY206391	FJ562219	D00329	GU332699	FJ518812
AB287315	EF473973	EU306697	AP011084	EU564826	AB073855	EU439022	AY167093
EU305547	EU306704	FJ562259	GQ377550	AB073838	AP011095	DQ980548	AP011089
AB073845	GQ377626	EU919172	AB073844	AF121244	DQ448620	AB287325	AB073849
AB287319	EU330994	AY217365	EU330995	DQ993697	GQ924641	FM209516	AB368295
FJ562234	EU570070	AB073854	AF121248	AY217359	EU939664	EU306698	GQ377629
EU939666	AB300371	DQ448621	AB073834	AB033554	EU939638	AB287327	AB493827
FJ386600	EU439023	AY220703	DQ993704	FJ386680	AY167102	EU439020	DQ995801
DQ993705	AB073828	AP011094	AY167101	GQ377582	DQ993707	AF100308	DQ448622
AY167100	AB287324	EU306708	GU357842	AB073837	AB010289	AY217366	FJ032352
AB073835	EU330989	DQ995802	EU939667	EU306679	FJ562236	AY766463	AB073857
AF121249	GU332698	AB300370	AP011088	EU919161	X98073	EU939678	GQ924621
AB231909	EU939627	EU919162	AB287318	EU306684	FJ386683	FJ386642	DQ993695
AB246339	DQ463793	EU570071	AB073848	EU330996	DQ993694	DQ463790	FJ518811
FJ386682	EU939639	DQ448623	EU306699	EF494381	EU939663	AB073850	AY217361
AF282917	EU939665	GQ377542	FJ562257	FJ386684	AY596110	D23677	DQ463797
X98072	EU330997	AB073856	GQ377558	DQ448619	AB195935	GQ924626	GQ924606
GQ377634	GQ377614	DQ463791	FJ032349	DQ463800	DQ993700	AB116090	AB212626
FJ562296	EU306678	EU939679	AB246340	AB073830	FJ787476	EU570069	AY596111
FJ562237	AB073836	AY217367	EU306710	EU570075	AB115551	AF121250	AB195934
EU305548	AY206383	AF100309	X98074	EU306683	AB117759	AB287320	FJ787477

FIG. 6

AB195933	AB302095	AY518556	D00330	GQ377612	AB010292	GQ377564	DQ993701
DQ993706	FJ032353	AB287326	FJ562231	FJ562303	AP011090	EU660224	GQ924647
GQ924640	AP011096	EU439021	GU168597	GQ924646	DQ448625	EU331000	FJ386658
EU939662	AB246341	GQ377565	AY217363	GQ924624	GQ924644	EU330993	EU589335
GQ377613	EF494380	AB287321	EU547563	AB010290	DQ993702	GQ924638	GQ377547
EU306682	GU168596	AF121251	DQ463795	DQ995804	EU350409	FM209513	AB073853
EU330990	D00331	EF134945	FJ562253	AB073852	AB212625	EU439019	EU796067
AB073831	X98075	GQ924627	EU522066	DQ448627	AY596112	AB219427	AP011093
DQ463801	DQ463796	DQ448624	GQ377566	FJ032357	GQ377587	GU168595	AY220704
GQ377525	GQ924607	FJ032354	AB287322	EU796066	AB073832	X98076	DQ448626
AY167097	AY217360	AP011091	EF134946	AP011092	DQ463802	FJ562321	AB010291
FJ562322	EU331001	AB073851	EU595030	DQ463789	GQ377610	EU306712	FJ386666
EU306711	GQ377539	GQ377519	AY206387	EU939661	EU306681	AB246342	AB486012
GQ924625	GQ924659	AB219426	DQ463788	AB493834	FJ023634	D50521	AB302943
EU595031	DQ463794	FM209512	GQ924645	AB493836	FJ023635	D50522	AB302944
AY167089	EU939681	GQ924639	AB014366	AF461360	FJ023636	FJ023631	AB302945
EU439024	AY217362	EU330992	AB031267	AJ627225	FJ023637	FJ023632	AB362933
EU660227	X98077	EU306680	AB302942	AY167094	FJ023638	FJ023633	AB493828
AY220697	AJ131133	AB073833	EU522067	AB246343	AF233236	GQ377567	GU168594
AB287323	EF494382	DQ993703	GQ475340	EU439018	EU939660	FJ787475	

Genotipo C

FJ562331	EU439009	EU916218	FJ386580	FJ386617	FJ386677	GQ475351	AB250109
AY781186	D23684	EU570067	EU939547	EU439015	AB195947	AF537372	AB111117
FJ562282	FJ023664	AB300366	AY373432	FJ032347	EU939586	GQ377640	GQ924614
GQ377620	AF411411	GQ475311	FJ787464	EU305540	GQ227696	AY330914	DQ089764
GQ475331	EU939567	GQ377600	FJ787438	EU916224	FJ787458	EU919168	EU872003
FJ562223	FJ386637	EU306722	DQ089778	DQ377160	AB241110	FJ562243	AB026815
EU916238	AY206376	GQ377536	AF461043	EU560440	GQ377576	EU564820	FJ787478
GQ377516	EU939651	AB471853	DQ089785	EU589339	AB367417	EU916204	AF068756
FJ882612	DQ089758	GQ377597	EU871982	AF533983	EU589345	FJ386657	FJ787485
EF137802	EU306691	AB198077	AB112063	EU939611	AF223956	DQ089799	AY217373
EU678475	FJ787439	EU916219	EU939566	FJ562283	AY217372	FJ562242	DQ975274
AB367394	FJ787465	EU306690	FJ882613	GQ377621	DQ089765	EU919169	AB241111
EU871983	AB485810	EU306723	GQ377517	FJ787484	GQ924615	EU306671	AY167099
DQ089784	EU882000	FJ562310	EU439008	FJ787479	AB111116	AB205123	FJ787459
GQ924655	AB198076	EU939650	EF137803	AB026814	GQ924649	GQ475350	EU939610
GQ924609	AB471852	DQ089759	FJ562330	FJ023659	DQ089798	GQ377577	EU916225
DQ089779	GQ377601	GQ924629	DQ536412	EU872002	AF223957	AB367416	EU589338
FJ386616	GQ475310	AF411410	EU916239	AB112348	EU589344	GQ227697	EU560441
EU939546	AB300367	FJ787445	GQ475330	AB367395	EU916205	EU939587	EU410079
FJ386581	NC_003977	FJ023665	AB064314	EU678474	EU564821	AB195946	DQ377161
FJ032346	EU939559	EU306672	AB241112	DQ377162	EU522068	EU939565	GQ475333
EU305541	FJ787487	AY330916	EU939579	FJ562261	GQ475313	FJ023666	FJ562280
GQ377557	EU872001	GQ377642	GQ227694	EU916226	EU306693	FJ787446	AY781184
DQ089766	GQ259588	GQ475353	EU939584	FJ787466	AB471851	AB247916	FJ562333
AB111115	FJ032339	AF223954	AB195945	EU939545	GQ377534	AY206389	D16665
GQ924616	AB367415	AB116080	EU305542	FJ386649	AB367409	AB048704	FJ032359
FJ386609	GQ377574	FJ386629	GQ377554	EU871980	EU660228	EU939653	AB367429
AB195939	GQ377528	EU939613	AB367435	DQ089787	DQ993181	AY206374	GQ377548
AB367396	EU916206	GQ924636	FJ032345	EU306720	EU939598	FJ386635	EU554538
AY217371	FJ562241	AY161139	EU594383	FJ562313	EU939539	FJ562221	FJ882610
GQ377514	AY161138	GQ475352	GQ377575	AB367428	DQ536410	FJ787447	EU306692
DQ377163	AB195944	EU306673	EU939558	EU796069	FJ562332	FJ023667	AB300365

FIG. 6

DQ361534	EU939585	EU498227	AB367397	AB112408	AY781185	AF411412	GQ475312
EU916227	GQ227695	EU916207	AB195938	GQ377515	EU939652	GU385774	EU522069
AB300359	EU939578	EU589346	EU872000	EU554539	AB048705	GQ377535	GQ377603
GQ377555	EU939612	AB116081	FJ787486	FJ882611	AY206388	AB471850	FJ386614
EU439016	FJ386689	AF223955	AB111114	GQ377623	EU939564	AY220699	DQ089786
DQ478885	FJ386674	AB367414	DQ089767	FJ562281	EU787444	EU660229	EU871981
AB367434	FJ386628	FJ032338	AY152726	GQ475332	EU939538	AB367408	FJ787467
AB241113	AF537371	GQ377529	DQ478899	FJ562220	EU939599	EU306721	EU939544
AY206392	EU439010	GQ475328	FJ787480	AB246337	D23681	FJ787461	DQ089780
EU939648	AB367432	AB111112	AB367412	AF473543	FJ386632	AY596107	AY040627
EU939614	FJ562328	DQ089761	EF688062	AB116087	EU939608	FJ386578	EU871987
FJ386672	DQ377165	FJ386652	GQ475308	EU562219	EU939654	EU939542	FJ562314
EU414133	EU594384	FJ386599	GQ377619	FJ562308	GQ475334	FJ386585	DQ377159
AF411408	EU410080	AY217376	GQ475354	EU939562	FJ562287	AB037927	EU306727
EU939583	EU916221	EU678470	EU306675	AB176643	FJ562226	AB112066	EU306694
AB195942	FJ562266	AB111946	EU306688	AB241109	FJ562334	FJ386612	EU916241
GQ227693	EF494377	EU872006	EU589340	FJ023661	AB113878	DQ683578	GQ205441
GQ377553	AB493837	AB485808	EU560439	FJ787441	FJ882617	EU881999	AB300363
GQ475348	GQ377618	FJ386598	EU717218	FJ032343	AY206393	FJ386613	FJ882616
GQ377605	GQ475355	FJ787481	DQ377164	EU796072	GQ377593	EU871986	FJ562227
GQ475314	GQ475309	AB485809	FJ562329	EU439011	DQ980547	DQ089781	GQ377624
GQ377533	EU562218	AB026811	GQ475329	AF411409	EU554542	GQ924650	FJ562286
AP011108	EU560438	EU872007	EF494376	GQ227692	EU306726	FJ787460	GQ475335
AB112472	EU589341	DQ089760	FJ562267	AB195943	FJ562315	EU882005	FJ562335
EU306689	AB367413	AB111113	EU916220	EU939582	GQ475315	EU939543	AB074756
FJ562247	GQ377572	FJ386653	AB288026	FJ386673	GQ475349	FJ386579	AF462041
EU306674	EU678471	EU594385	GQ377552	EU939615	AB300362	AB113879	Y18858
EF536065	AY217377	EU410081	AB367433	EU939649	EU916240	AF384371	EU939655
EU939609	AB300361	DQ089782	AP011099	GQ377571	EF536066	EU872004	EU916223
AB202072	FJ562258	EU871978	D23683	AB471848	GQ475356	AB367393	EU594386
FJ386633	EU306725	AY707087	FJ023663	U87742	AB205125	EU678472	EU306719
AB176642	GQ377531	FJ562336	AY123424	FJ032360	EU522071	AB367430	GQ924633
EU939563	EU554541	AB074755	FJ787443	AB367410	FJ386650	FJ032340	FJ386670
D23680	FJ386587	FJ562278	EU939560	AB116078	DQ089763	EU439012	EU939616
FJ787440	EU939540	FJ562285	EU939656	EU589342	GQ924613	GQ377551	DQ975272
FJ023660	FJ787463	GQ475336	EU579442	FJ562244	EU871999	FJ562299	AB195940
GQ475316	EU882006	AF384372	AB202071	FJ562218	FJ787482	FJ562238	EU939581
GQ377607	EU871985	FJ882615	FJ386630	AB222714	AB026812	FJ562264	FJ386631
EU579443	AB205118	FJ787462	AB195941	EU306718	AY217375	AB116084	EU939591
EU939657	FJ562225	AB112471	DQ975273	EU594387	EU678473	EU522070	AB195950
FJ787442	FJ562279	GQ377530	EU939617	EU796070	AB367392	AB205124	EU939606
D23682	EU871979	EU554540	FJ386671	FJ032341	FJ386651	GQ475357	Y18857
EU939561	DQ089783	GQ377591	EU916222	AB367431	EU871998	AB222715	AB111120
FJ882614	EU871984	AB300360	AY057947	EU872005	GQ924612	FJ562245	GQ924623
AP011098	FJ386611	GQ475317	FJ562265	D28880	EU670263	AB471849	AF223961
FJ562337	AB112065	FJ562317	FJ562239	AB026813	DQ089762	GQ377570	FJ562228
GQ475337	EU939541	EU306724	FJ562298	FJ787483	AB116079	AB367411	FJ562274
FJ562284	FJ386586	EU939580	AB182589	AB115417	EU589343	FJ032361	EU916233
GQ377541	DQ089773	AP011106	EU155828	DQ922651	GQ872210	GQ377580	AB367401
DQ246215	AB368297	AB198081	AY641558	FJ562268	DQ089792	AB116089	AB198080
FJ032350	EU871974	FJ386620	DQ315783	EU717217	FJ904423	EU562217	GQ377560
AB299858	FJ386640	EU547558	GQ184325	EU306715	EU872008	FJ562306	DQ980549
AY220702	EU939626	EU939646	FJ562295	AB246345	FJ787473	FJ562248	AP011107
AB113876	GQ475346	FM209514	GQ377637	FJ562326	AB195930	EU306686	AY123041
AB367420	EU916213	EU939570	EF494379	AB074047	FJ386597	GQ475306	FJ562255
FJ386576	EU306729	FJ023673	AB493839	GU357843	AY217378	GQ377617	EU916212
EU872014	AB049609	FJ787453	GQ475326	GQ924643	EU939550	EU919163	AF286594
EU871989	AB367400	AJ309369	AJ344115	EU871995	GQ377521	DQ089804	GQ475347
EU306728	EU872015	FJ562275	AB246338	DQ890381	FJ349225	DQ922650	AY641559

FIG. 6

EU871975	GQ377540	FJ562229	FJ562307	GQ377581	AB195931	GQ475327	DQ315782
AB368296	FJ882618	FJ386661	AB231908	GQ377520	FJ386601	AB493838	FJ518813
EU881996	AB367421	Y18856	EU562216	FJ032331	GQ872211	EF494378	EU939571
DQ089772	AB113877	AY206381	AB116088	FJ787472	DQ089793	FJ562294	FM209515
EU871988	FJ032351	EU939607	AB493844	EU872009	EU871994	GQ377636	EU155829
FJ386641	AF223960	GQ924622	GQ377616	DQ986375	GQ924642	FJ562327	AY167092
AB037928	FJ562288	AB111121	GQ475307	AB365451	EU871969	AB246344	FJ787452
FJ386577	EU916232	AB195951	EU306687	EU939551	FJ562235	EU306714	FJ023672
AY596108	AY247032	EU939590	FJ562249	FJ386596	FJ562269	EU717216	EU939647
EU547559	FJ562304	FJ787471	GQ475324	FJ518810	DQ478900	EU881995	GQ377543
FJ386621	EU562215	DQ986376	GQ377635	EU939572	AP011104	DQ089771	DQ993688
FJ032332	D50489	AB365452	FJ562297	FJ562318	AB367402	AF498266	AB195952
GQ377523	DQ089790	DQ315781	EU939618	FJ562256	FJ787490	GQ475338	EU939593
AB206817	EU871997	AB042284	EU939644	EU916211	EU872016	EU916231	AB111122
AB300373	FJ386602	FJ562324	FJ386622	GQ475318	FJ386574	AY247031	AF458664
GQ377615	EU939552	EU594388	AB033557	GQ377609	AF182802	FJ562276	FJ386662
AB493847	FJ386595	EU306717	AY167091	GQ475344	FJ386589	AB367422	AY206382
EU570072	AB115418	EU717215	FJ023671	GQ377563	EU939624	AY220700	Y18855
AB116076	AB195932	AY057948	FJ787451	AB198083	EU871976	AP011097	EU939658
EU939604	EU306716	EU871996	AB206816	AB195953	GQ377628	AM180624	GQ475319
FJ787450	AB246346	DQ089791	GQ377522	DQ993689	FJ562339	FJ386575	EU916210
FJ023670	FJ562325	FJ386603	GQ377583	GQ372968	FJ386643	AP011105	EU717212
AY167090	AB042285	EU570073	GQ924620	AY220701	EU939625	DQ478901	EU589337
EU939573	GQ475325	EU306685	AB111123	AB113875	DQ089770	AB198082	FJ562323
FJ386623	GQ184326	GQ475305	AF458665	AB367423	EU871977	GQ377562	AB042283
EU939645	FJ386594	AB300372	EU939605	FJ562277	EU872017	AB367403	GQ475323
EU939619	EU939553	FJ562305	EU939659	AY247030	AY077736	FJ562319	GQ377632
AB033556	FJ787470	AB116077	FJ386663	EU916230	FJ386588	GQ377608	FJ562290
EU717214	AJ748098	FJ032333	EU939592	GQ475339	AF182803	GQ475345	FJ386679
FJ386625	AB367419	AB111119	EU439007	DQ089756	AP011103	EU939549	EU939554
EU939643	GQ377524	EU871990	AB367425	EU939603	GQ377599	AF182805	AB426467
AB033550	GQ377578	DQ089797	GQ377518	AY206385	AB198079	EU547561	DQ089796
FJ787456	GQ377585	FJ386605	GQ377544	FJ386639	AB198084	FJ386645	EU871991
AY167096	DQ980551	FJ386659	AB195955	FJ386665	GQ377538	FJ386619	AB111118
EU939575	AB493840	EU939555	EU939594	AY206378	AB367405	EU939623	FJ386604
DQ993693	EU919166	FJ386592	FJ349241	AB300368	AY641561	AY306136	EU919167
EU939588	AB298721	FJ562271	EU939569	GQ475343	DQ089800	DQ089776	AB493841
AB195949	AB049610	EU916236	AJ309370	EU916216	FJ787436	EU871971	EU570074
FJ032335	AF223958	FJ032355	AB111125	FJ562251	EU872011	FJ386593	AF223959
FJ562302	AF182804	FJ787468	FJ787489	EU939597	AB493843	AB014385	FJ023643
AB298720	EU939548	EU871973	EU939557	EU939536	GQ377611	AB014389	FJ023644
AB367418	AB198078	GQ924658	AB195937	AB367406	EU919165	AB014391	FJ023645
FJ032334	GQ377598	GQ924604	AB367398	AY641562	GQ377527	AB014392	FJ023646
GQ377584	AP011102	DQ089774	D12980	DQ089803	GQ377586	AB014393	FJ023647
DQ980550	DQ089801	DQ089789	GQ377526	AP011100	FJ032336	AB014394	FJ023648
GQ377579	EU660225	EU939621	FJ032337	EU916215	FJ787488	AB014396	FJ023649
FJ787457	AY641560	AB106895	FJ562301	FJ562252	AB367399	AB014399	FJ023650
AB195948	AB367404	FJ386647	EU919164	AY066028	AB195936	AB031262	FJ023653
EU939589	EU570068	EU916214	AF536524	FJ562340	EU939556	AB031265	FJ023654
DQ993692	FJ562250	GQ475341	AB493842	DQ089788	FJ386591	AB076678	FJ023656
EU939574	EU916217	DQ089802	EU916208	DQ089775	FJ386606	AB076679	FJ023657
EU939642	GQ475342	EU660226	AB033552	EU871972	GU357845	AB105172	FJ023658
FJ386685	AB300369	EU439025	EU939641	FJ386646	GQ924619	AB105173	FJ023668
FJ386624	DQ089757	AY641563	FJ386686	EU547562	DQ089769	AB105174	FJ023674
FJ386678	AB111124	AB367407	FJ386627	EU939620	EU871993	AB116085	FJ023675
AB033551	AY206379	AP011101	DQ993691	FJ787469	DQ089794	AB362931	FJ023676
AB042282	FJ386664	FJ787448	EU939577	EU872012	AB014360	AB362932	L08805
EU589336	FJ386638	EU939537	FJ787454	GQ475320	AB014362	AB367800	L13994
M38636	AY206384	EU939596	FJ562233	FJ562293	AB014363	AB367803	M38454

FIG. 6

EU717213	EU939602	AB195957	EU916228	GQ377631	AB014364	AB367804	S75184
FJ562230	EU939568	FJ386667	FJ562292	EU916229	AB014365	AF461357	V00867
GQ377633	EU939595	EU939601	GQ377630	FJ562232	AB014367	AF461358	X01587
FJ562291	AB195954	AF363962	GQ475321	EU717211	AB014369	AF461359	X02763
GQ475322	AJ309371	EU916234	AB205152	EU306713	AB014370	AF461361	X04615
AB050018	AB367424	FJ562273	EU554537	FJ562320	AB014371	AF461363	X14193
GQ377559	EU439006	EU554536	FJ032356	EU939576	AB014372	AJ012207	X52939
FJ032348	EU554535	GQ377546	AF241410	AF330110	AB014374	D00630	X70185
EU939622	GQ377545	AB367427	AB367426	DQ993690	AB014376	D16666	X75656
FJ386618	AB117758	AF241411	AF363963	FJ787455	AB014377	D16667	X75665
EU547560	DQ922649	EU439005	FJ562272	AY167095	AB014378	D50517	Z35717
FJ386644	EU916237	FJ386607	EU916235	AB033553	AB014379	D50518	Z72478
EU871970	FJ562270	DQ089795	EU939600	FJ386626	AB014380	D50519	Z72479
DQ089777	AF363961	EU871992	AY206386	FJ386687	AB014381	D50520	FJ023642
EU872010	AY148342	DQ089768	FJ787449	EU939640	AB014382	FJ023639	AB014384
FJ787437	X51970	GQ924618	FJ023669	FJ562300	AB014383	FJ023641	EU916209
AM180623	EU872013	FJ787474	AB195956				

Genotipo D

AY721606	AF121240	GU456638	FJ349214	EU594409	EU594389	GU456672	AB330369
FJ904397	GQ377589	AY161162	EU787440	FJ904403	AJ344116	M32138	AB330370
FJ904414	EU919197	AB270543	GQ167302	AY741797	AY721612	FJ904447	AF280817
EU787447	AB222711	AY236163	AB048701	AY721611	DQ315780	FJ904398	AJ627215
FJ349213	EU594400	GU456644	DQ111987	EU414141	AY741794	AY721609	AJ627216
GU456680	GU456663	GQ205382	EU594425	AY902770	AY233293	X59795	AJ627217
X97848	EU921418	EU594427	GQ205380	AB119256	FJ904420	EU787437	AJ627218
AJ131956	DQ315777	DQ486024	GU456646	AB493845	EU414142	FJ904438	AJ627219
FJ349233	L27106	AB188245	FJ349228	X80925	AY902773	AY161157	AJ627220
AB270546	AB270544	AB205127	AB270541	AY862864	GU456649	GU456651	AJ627221
FJ562263	AY236164	EU787442	AF121239	GU456657	AB119255	AB090269	AJ627222
EU414136	FJ904436	FJ349216	AY236161	EU594434	AB493846	EU594432	AJ627223
GU456661	AY161159	AF418687	GU456666	AY161151	GU456675	EU939680	AJ627224
AB210821	AY373430	GU456678	AB033559	AB270550	EU594416	EF103276	DQ336674
EU594402	EU787439	AB048703	EU594405	EU594397	FJ904440	AY796030	DQ336675
FJ904408	FJ349231	EU594398	FJ349208	GQ477455	GQ922000	AM494716	DQ336676
AF121242	EF103285	FJ904431	AY161160	GQ922002	GQ477457	FJ904418	DQ336677
DQ304548	AY661793	GU456658	DQ111986	GU456677	EU594436	FJ904444	DQ336678
AB222713	DQ329357	AB210818	AF418684	FJ904442	GU456655	GU456671	DQ336679
EU594422	FJ349211	AB471856	FJ904412	AF418688	AY161153	GQ477453	DQ336680
AY945307	EU787445	DQ304551	AF418679	FJ349219	AB109476	AY902777	DQ336681
GU456641	FJ904416	AB205126	EU787441	AB205128	AY233295	FJ904424	DQ336682
GQ205387	AF418680	FJ562309	FJ349215	FJ904422	AB270548	FJ386590	DQ336683
FJ904428	GU456682	DQ486025	AF043594	EU594428	EU414138	AB119251	DQ336684
AY161147	FJ904395	AB188244	GQ477459	EU414140	FJ904406	AY090453	DQ336685
DQ486021	EU594382	GQ205383	GQ924652	AY721610	AF418690	FJ904404	DQ336686
Y07587	DQ315776	GU456645	FJ349235	AY233291	AB119253	AF418692	DQ336687
FJ349232	AB270545	EU594426	FJ904432	AY741796	GQ205389	DQ315779	DQ336688
FJ904435	EU921419	AY236162	AB109478	FJ349205	GU357846	GQ184322	DQ336689
X97849	EU594401	AY741798	AB110075	FJ904402	FJ349221	GQ477452	DQ336690
GU456681	EU414135	AB270542	AB222709	GU456637	FJ904426	GQ922005	DQ336692
FJ904415	GU456662	AY161163	EF103281	EU594408	AY161149	GU456670	DQ464164
FJ349212	AB210822	AB267090	FJ349209	AB119254	AY721608	FJ904445	DQ464165
EU787446	AB222710	EU594406	AY161161	GU456648	FJ904399	EU155893	DQ464166
AB116266	AB270539	GU456639	AB033558	AY902772	FJ904446	FJ904419	DQ464167
FJ904396	AF121241	GU456665	GU456667	EU414143	GU456673	DQ991753	DQ464168
AF043593	AB478033	AB471857	EU594404	AB090270	EU594410	AY796031	DQ464169
AY721607	DQ486022	GQ377532	AY236160	FJ904421	AY796032	EF103277	DQ464170
AB188241	AB188243	DQ304550	AB246348	AY741795	AY161155	GU456650	DQ464172

FIG. 6

ES 2 690 538 T3

FJ904429	GQ205379	AB210819	AB270540	AY233292	EU594430	EU594433	DQ464173
AB078031	GU456642	GU456659	FJ349229	AJ132335	GU456653	AB090268	DQ464174
EU594423	GQ205384	FJ904430	EU594424	AB246347	AY902769	EU787436	DQ464175
GQ205386	EU594421	EU594399	GU456647	AJ344117	FJ349220	AY161156	DQ464178
GU456640	FJ904394	GU456684	GQ205381	DQ399006	AY161148	FJ904439	DQ464181
AY341335	AY721605	GU456679	AB493848	GU456668	FJ904427	AB126581	DQ464182
AB222712	GU456683	GQ167301	AF418689	FJ904401	AY902774	AY233296	GQ922004
DQ304549	FJ349210	AB048702	FJ904443	FJ349206	GQ205388	DQ315778	X02496
FJ904409	AF418681	FJ349217	FJ349218	AB109477	AB119252	FJ904405	X65257
AB210820	FJ904417	EU787443	EU594415	X80926	DQ304547	AY090452	X65258
GU456660	EF103279	AF418686	GU456676	AY161152	AF418691	AB270537	X65259
EU414137	AY661792	FJ904410	GQ477454	GU456654	FJ904407	FJ904425	X68292
EU594403	DQ329356	EF103280	EU594396	GQ922001	EU414139	AY902776	X72702
AB270547	AY373431	AB109479	GQ922003	FJ562338	AB270549	GQ205377	X85254
GQ205385	AY161158	AM422939	AY161150	GQ477456	U95551	AB104709	Z35716
GU456643	FJ904437	FJ349234	GU456656	FJ904441	AY233294	AB104710	V01460
GQ205378	FJ349230	FJ904433	EU594435	GU456674	EU594431	AB104711	AB330368
DQ486023	EU787438	GQ477458	AF151735	FJ904400	AY902768	AB104712	EF103275
AB078032	EU594407	GQ377627	X80924	FJ349207	GU456652	AB330366	GU456635
AB188242	AB120308	FJ904413	AB109475	GU456669	AY161154	AB330367	GU456636
AB270538	GU456664	AF418685					

FIG. 6

Tabla 7. Comparación de eficacias mínimas y cobertura de los genomas HBV para ARNds en solitario y combinaciones de los mismos.

ARNds 1				ARNds 2				Combinación de ARNds 1+2				
par SEQ ID NO	1 nM		% de cobertura (de 2754 genomas)	par SEQ ID NO	1 nM		% de cobertura (de 2754 genomas)	10 nM	1 nM		% de cobertura (de 2754 genomas)	Genomas no emparejados
	[%] rem. Rluc	Grado			[%] rem. Rluc	Grado			[%] rem. Rluc	Grado		
322/486	14	1	96,4	333/497	21	7	93,5	5	25	1	99,67	9
322/486	14	1	96,4	346/510	35	13	94,3	7	26	2	99,82	5
322/486	14	1	96,4	330/494	20	5	92,2	6	28	3	99,67	9
322/486	14	1	96,4	324/488	15	2	95,8	5	29	4	99,85	4
327/491	19	4	92,6	322/486	14	1	96,4	5	30	5	99,64	10
327/491	19	4	92,6	326/490	17	3	93,3	4	30	6	99,35	18
326/490	17	3	93,3	333/497	21	7	93,5	4	30	7	99,71	8
336/500	23	8	90,2	322/486	14	1	96,4	5	31	8	99,64	10
324/488	15	2	95,8	333/497	21	7	93,5	3	31	9	99,56	12
324/488	15	2	95,8	339/503	25	10	92,6	5	31	10	99,75	7
326/490	17	3	93,3	347/511	36	14	96,5	6	31	11	99,82	5
326/490	17	3	93,3	322/486	14	1	96,4	5	32	12	99,85	4
332/496	21	6	94,0	322/486	14	1	96,4	6	32	13	99,85	4
332/496	21	6	94,0	324/488	15	2	95,8	4	32	14	99,31	19
327/491	19	4	92,6	332/496	21	6	94,0	4	32	15	99,38	17
332/496	21	6	94,0	347/511	36	14	96,5	5	32	16	99,89	3
327/491	19	4	92,6	324/488	15	2	95,8	4	33	17	99,78	6
336/500	23	8	90,2	324/488	15	2	95,8	5	33	18	99,49	14
332/496	21	6	94,0	333/497	21	7	93,5	3	34	19	99,71	8
324/488	15	2	95,8	347/511	36	14	96,5	5	34	20	99,85	4
332/496	21	6	94,0	330/494	20	5	92,2	4	37	21	99,24	21
337/501	24	9	95,2	322/486	14	1	96,4	6	42	22	99,82	5
337/501	24	9	95,2	347/511	36	14	96,5	6	42	23	99,89	3

FIG. 7

337/501	24	9	95,2	324/488	15	2	95,8	5	43	24	99,60	11
337/501	24	9	95,2	333/497	21	7	93,5	6	44	25	99,71	8
337/501	24	9	95,2	336/500	23	8	90,2	7	47	26	99,71	8
341/505	31	11	91,5	322/486	14	1	96,4	5	50	27	99,85	4
341/505	31	11	91,5	324/488	15	2	95,8	5	57	28	99,67	9
351/515	38	15	97,7	337/501	24	9	95,2	6	60	29	99,75	7
351/515	38	15	97,7	342/506	32	12	93,2	8	60	30	99,93	2

FIG. 7

Tabla 8. Secuencias de los ARNs control empleados en el ensayo de cribado psiCHECK™ -2.

hebra	Secuencia	gen
sentido	5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGATsT-3'	LUC(GL3)
antisentido	5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGTsT-3'	LUC(GL3)
sentido	5'-CcAcAuGAAGcAGcACGACusU-3'	GFP
antisentido	5'-AAGUCGUGCUGCUUCAUGUGgsusC -3'	GFP

FIG 8