

RESUMEN

Se proporcionan en la presente memoria moléculas de ARNi dirigidas a proteínas, ejemplificadas en la proteína huntingtina (Htt), que comprenden una primera cadena y una
5 segunda cadena, en donde

a) la primera cadena y la segunda cadena forman un dúplex;

b) la primera cadena comprende una región guía de al menos 19 bases, en donde la región guía comprende una región semilla que comprende las bases 1-N de la cadena guía, en donde $N=7$ o $N=8$; y

10 c) la segunda cadena comprende una región no guía de al menos 19 bases, en donde:

(i) la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una cualquiera o más de las bases 1-(N+2) de la región guía en el dúplex, en donde opcionalmente la protuberancia es la base 1 o la base N+2 opuesta a la región guía;

15 (ii) la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una cualquiera o más de las bases 1-(N+1) de la región guía en el dúplex, en donde opcionalmente la protuberancia es la base 1 o la base N+1 opuesta a la región guía;

20 (iii) la región no guía comprende una secuencia de la protuberancia opuesta a una cualquiera o más de las bases 1-N de la región guía en el dúplex, en donde opcionalmente la protuberancia es la base 1 o la base N opuesta a la región guía.

Adicionalmente se proporcionan en la presente memoria casetes de expresión, vectores (p. ej., vectores de rAAV, adenovirales recombinantes, lentivirales recombinantes, y de HSV
25 recombinantes), células, partículas virales, y composiciones farmacéuticas que contienen el ARNi. También se proporcionan un método para reducir la toxicidad de un ARNi que comprende introducir una protuberancia en la región no guía del ARNi.