

MODULADORES DE LA EXPRESIÓN DE PNPLA3

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0317USLSEQ_ST25.txt, creado el 13 de septiembre de 2018, que tiene un tamaño de 480 kb. La información en el formato electrónico de la lista de secuencias se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO

Las presentes realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones útiles para inhibir la expresión de PNPLA3 (que contiene dominio de fosfolipasa de tipo patatina 3; proteína hipotética dJ796I17.1; adiponutrina; DJ796I17.1) y, en determinados casos, reducir la cantidad de proteína PNPLA3 en una célula o animal, lo que puede ser útil para tratar, prevenir o aliviar una enfermedad asociada con PNPLA3.

ANTECEDENTES

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) abarca un espectro de hepatopatías de la esteatosis a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis. La EHGNA se define como acumulación de grasa en el hígado que supera el 5 % en peso, en ausencia de consumo de alcohol significativo, medicación esteatogénica o trastornos hereditarios (Kotronen *et al*, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28: 27-38).

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es EHGNA con signos de inflamación y lesión hepática. La EHNA se define histológicamente por esteatosis macrovesicular, vacuolación hepatocelular e infiltrados inflamatorios lobulares (Sanyal, Hepatol. Res. 2011. 41: 670-4). Se estima que la EHNA afecta al 2-3 % de la población general. En presencia de otras patologías, tales como obesidad o diabetes, la prevalencia estimada aumenta hasta 7 % y 62 %, respectivamente (Hashimoto *et al*, J. Gastroenterol. 2011. 46(1): 63-69).

PNPLA3 es un miembro de 481 aminoácidos de la familia que contiene dominio de fosfolipasa de tipo patatina que se expresa en el RE y en gotas lipídicas. En seres humanos, PNPLA3 está muy expresada en el hígado, mientras que la expresión en tejido adiposo es cinco veces menor (Huang *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010. 107: 7892-7).

COMPENDIO

Ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento son compuestos y métodos para reducir la cantidad o la actividad del ARNm de PNPLA3 y en determinadas realizaciones, reducir la cantidad de proteína PNPLA3 en una célula o animal. En ciertas realizaciones, el animal tiene una hepatopatía. En ciertas realizaciones, la enfermedad es EHNA. En ciertas realizaciones, la enfermedad es EHGNA. En ciertas realizaciones, la enfermedad es esteatosis hepática. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cirrosis hepática. En ciertas realizaciones, la enfermedad es carcinoma hepatocelular. En ciertas realizaciones, la enfermedad es hepatopatía alcohólica. En ciertas realizaciones, la enfermedad es esteatohepatitis alcohólica (EHA). En ciertas realizaciones, la enfermedad

es hepatitis por VHC. En ciertas realizaciones, la enfermedad es hepatitis crónica. En ciertas realizaciones, la enfermedad es hemocromatosis hereditaria. En ciertas realizaciones, la enfermedad es colangitis esclerosante primaria. Ciertos compuestos proporcionados en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones que reducen el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un animal.

Ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones potentes y tolerables útiles para inhibir la expresión de PNPLA3, que pueden ser útiles para tratar, prevenir, mejorar o frenar la progresión de hepatopatías. Determinadas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones que son más potentes o que tienen un mayor valor terapéutico que los compuestos divulgados públicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se sobreentenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son meramente explicativas e ilustrativas y no limitan las reivindicaciones tal como se reivindican. En la presente, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. El uso de "o", tal como se emplea en el presente documento, significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluir", así como también otras formas tales como "incluye" e "incluido", no tiene carácter limitante.

Los encabezamientos de las secciones que se utilizan en el presente documento tienen fines meramente organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia en cuestión que se describe. Todos los documentos o porciones de documentos que se citan en esta solicitud, los cuales incluyen, sin carácter limitante, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, tratados y registros de secuencias de referencia de GenBank y NCBI, se incorporan a la presente de forma expresa por referencia en cuanto a las porciones del documento que se comentan en el presente documento así como también en su totalidad.

Se sobreentiende que la secuencia que se expone en cada SEQ ID NO de los ejemplos contenidos en el presente documento es independiente de cualquier modificación en un resto de azúcar, una unión internucleosídica o una base nitrogenada. En este sentido, los compuestos definidos en una SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones en un resto de azúcar, una unión internucleosídica o una base nitrogenada. Los compuestos descritos con un número ION indican una combinación de la secuencia de bases nitrogenadas, la modificación química y el motivo.

DEFINICIONES

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos poseen los siguientes significados:

"2'-desoxinucleósido" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar de tipo 2'-H(H) furanosilo, como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) de origen natural. En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una base nitrogenada modificada o puede comprender una base nitrogenada de ARN (uracilo).

5 "2'-O-metoxietilo" (también 2'-MOE) se refiere a un 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) en el lugar del grupo 2'-OH de un anillo de ribosilo. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.

"Nucleósido 2'-MOE" (también nucleósido 2'-O-metoxietilo) se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado con 2'-MOE.

10 "Nucleósido 2'-sustituido" o "nucleósido 2-modificado" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar sustituido en la posición 2' o modificado en la posición 2'. "2'-Sustituido" o "2-modificado", tal como se utiliza en el presente documento, haciendo referencia a un resto de azúcar, se refiere a un resto de azúcar que comprende al menos un grupo sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH.

15 "Sitio diana 3'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario respecto al nucleótido más próximo a la posición 3' de un compuesto particular.

"Sitio diana 5'" se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario respecto al nucleótido más próximo a la posición 5' de un compuesto particular.

20 "5-Metilcitosina" se refiere a una citosina con un grupo metilo enlazado a la posición 5.

"Aproximadamente" significa dentro de $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se indica que "los compuestos ejercieron aproximadamente un 70% de inhibición de PNPLA3", se deduce que los niveles de PNPLA3 se inhiben dentro del intervalo del 60% al 80%.

25 "Administración" o "administrar" se refiere a las vías de introducción de un compuesto o composición que se proporciona en el presente documento en un individuo para que lleve a cabo su función deseada. Un ejemplo de una vía de administración que se puede utilizar incluye, sin carácter limitante, la administración parenteral tal como la inyección o infusión subcutánea, intravenosa o intramuscular.

30 "Administrado de forma concomitante" o "coadministración" se refiere a la administración de dos o más compuestos de cualquier manera en la cual los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente. La administración concomitante no requiere que ambos compuestos se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma farmacéutica, mediante la misma vía de administración o en el mismo momento. No es necesario que los efectos de ambos compuestos se manifiesten en sí a la vez. Únicamente es necesario que los efectos se superpongan durante un periodo de tiempo y no es necesario que sean coextensivos. La administración concomitante o coadministración engloba la administración en paralelo o secuencial.

"Mejora" se refiere a una mejora o disminución de al menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada. En ciertas realizaciones, la mejora incluye un retraso o ralentización en la progresión o la gravedad de uno o más indicadores de una afección o enfermedad. La progresión o la gravedad de los indicadores se puede determinar mediante medidas subjetivas u objetivas, las cuales son conocidas por los expertos en la técnica.

"Animal" se refiere a un animal humano o no humano, que incluye, sin carácter limitante, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos, que incluyen, sin carácter limitante, monos y chimpancés.

"Actividad antisentido" significa cualquier actividad medible y/o detectable que se puede atribuir a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, la actividad antisentido es una reducción en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o una proteína codificada por tal ácido nucleico diana en comparación con los niveles del ácido nucleico diana o los niveles de la proteína diana en ausencia del compuesto antisentido para la diana.

"Compuesto antisentido" se refiere a un compuesto que comprende un oligonucleótido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos monocatenarios y bicatenarios tales como oligonucleótidos, ribozimas, ARNip, ARNh_c, ARN monocatenarios y compuestos basados en la ocupación.

"Inhibición antisentido" se refiere a la reducción de los niveles de un ácido nucleico diana en presencia de un compuesto antisentido complementario respecto al ácido nucleico diana en comparación con los niveles del ácido nucleico diana en ausencia del compuesto antisentido.

"Mecanismos antisentido" son todos aquellos mecanismos que implican la hibridación de un compuesto con un ácido nucleico diana, donde el resultado o el efecto de la hibridación es o bien la degradación de la diana o la ocupación de la diana con la paralización concomitante de la maquinaria celular involucrada, por ejemplo, la transcripción o el corte y empalme.

"Oligonucleótido antisentido" se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que es complementaria respecto a un ácido nucleico diana o región o segmento de este. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido se puede hidrolizar específicamente para obtener un ácido nucleico diana o una región o segmento de este.

"Nucleósido bicíclico" o "BNA" se refiere a un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico. "Azúcar bicíclico" o "resto de azúcar bicíclico" se refiere a un resto de azúcar modificado que comprende dos anillos, donde el segundo anillo se forma mediante un puente que conecta dos de los átomos del primer anillo, de modo que se forma una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el primer anillo del resto de azúcar bicíclico es

un resto de furanosilo. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar bicíclico no comprende un resto de furanosilo.

“Grupo de ramificación” se refiere a un grupo de átomos que tienen al menos 3 posiciones que son capaces de formar uniones covalentes con al menos 3 grupos. En ciertas realizaciones, un grupo de ramificación proporciona una pluralidad de sitios reactivos para conectar ligandos anclados a un oligonucleótido mediante un conector conjugado y/o un resto escindible.

“Resto que tiene una célula como diana” se refiere a un grupo conjugado o una porción de un grupo conjugado que es capaz de unirse a un tipo de célula particular o tipos de células particulares.

“cEt” o “etilo restringido” significa un resto de azúcar bicíclico de ribosilo, en donde el segundo anillo del azúcar bicíclico se forma mediante un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en donde el puente tiene la fórmula: $4'\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-2'}$, y en donde el grupo metilo del puente se encuentra en la configuración S.

“Nucleósido cEt” se refiere a un nucleósido que comprende un resto de tipo azúcar modificado con cEt.

“Modificación química” en un compuesto describe las sustituciones o cambios mediante reacciones químicas de cualquiera de las unidades en el compuesto en relación con el estado original de dicha unidad. “Nucleósido modificado” se refiere a un nucleósido que contiene, independientemente, un resto de azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada. “Oligonucleótido modificado” se refiere a un oligonucleótido que comprende al menos una unión internucleosídica modificada, un azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada.

“Región químicamente distinta” se refiere a una región de un compuesto que es en cierto modo químicamente diferente a otra región del mismo compuesto. Por ejemplo, una región que contiene nucleótidos 2'-O-metoxietilo es químicamente distinta de una región que contiene nucleótidos sin modificaciones 2'-O-metoxietilo.

“Compuestos antisentido quiméricos” se refiere a compuestos antisentido que contienen al menos 2 regiones químicamente distintas, teniendo cada posición una pluralidad de subunidades.

“Enlace escindible” se refiere a cualquier enlace químico que se pueda romper. En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, una poliamida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster fosfato, un carbamato, un disulfuro o un péptido.

“Resto escindible” se refiere a un enlace o grupo de átomos que se escinde en condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula, un animal o un ser humano.

“Complementario”, en referencia a un oligonucleótido, significa que la secuencia de bases nitrogenadas de tal oligonucleótido o una o más regiones de esta se aparea con la secuencia de bases nitrogenadas de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más

regiones de esta cuando las dos secuencias de bases nitrogenadas se alinean en direcciones opuestas. Los apareamientos de bases nitrogenadas o las bases nitrogenadas complementarias, tal como se describen en el presente documento, se limitan a los siguientes pares: adenina (A) y timina (T), a adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), y 5-metilcitosina (^mC) y guanina (G) a menos que se especifique de otro modo. No es necesario que los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios presenten complementariedad de bases nitrogenadas en cada nucleósido y estos pueden incluir uno o más apareamientos erróneos de bases nitrogenadas. Por el contrario, "totalmente complementario" o "100% complementario", en referencia a los oligonucleótidos, se refiere a que tales oligonucleótidos contienen apareamientos de bases nitrogenadas en cada nucleósido sin ningún apareamiento erróneo de bases nitrogenadas.

"Grupo conjugado" se refiere a un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen un resto conjugado y un conector conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido.

"Conector conjugado" significa un grupo de átomos que comprenden al menos un enlace que conecta un resto conjugado a un oligonucleótido.

"Resto conjugado" significa un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido a través de un conector conjugado.

"Contiguos", en el contexto de un oligonucleótido, se refiere a nucleósidos, bases nitrogenadas, restos de azúcar o uniones internucleosídicas que están inmediatamente adyacentes unos de otros. Por ejemplo, "bases nitrogenadas contiguas" se refiere a bases nitrogenadas que están inmediatamente adyacentes unas de otras en una secuencia.

"Diseñar" o "diseñado para" se refiere al proceso de diseñar un compuesto que se hibride específicamente con una molécula de ácido nucleico seleccionada.

"Diluyente" significa un ingrediente en una composición que carece de actividad farmacológica, pero es farmacéuticamente deseable o necesario. Por ejemplo, el diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, por ejemplo, solución salina.

"Modificado de forma diferente" se refiere a modificaciones químicas o sustituyentes químicos que son diferentes entre sí, incluida la ausencia de modificaciones. De este modo, por ejemplo, un nucleósido MOE y un nucleósido de tipo ADN no modificado están "modificados de forma diferente" incluso aunque el nucleósido de tipo ADN no esté modificado. Del mismo modo, el ADN y el ARN están "modificados de forma diferente" incluso aunque ambos son nucleósidos no modificados de origen natural. Los nucleósidos que son iguales excepto por que comprenden bases nitrogenadas diferentes no están modificados de forma diferente. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un azúcar modificado con 2'-OMe y una base nitrogenada de adenina no modificada y un nucleósido que comprende un azúcar modificado con 2'-OMe y una base nitrogenada de timina no modificada no están modificados de forma diferente.

"Dosis" se refiere a una cantidad especificada de un compuesto o agente

farmacéutico proporcionada en una administración única o en un periodo de tiempo especificado. En ciertas realizaciones, una dosis se puede administrar en dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, en las que es deseable una administración subcutánea, la dosis deseada puede requerir un volumen que no se adapte fácilmente a una inyección única. En dichas realizaciones, se pueden utilizar dos o más inyecciones para conseguir la dosis deseada. En ciertas realizaciones, una dosis se puede administrar en dos o más inyecciones para minimizar la reacción en el sitio de la inyección en un individuo. En otras realizaciones, el compuesto o agente farmacéutico se administra mediante infusión durante un periodo de tiempo prolongado o de forma continuada. Las dosis se pueden definir como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes.

Una "pauta posológica" es una combinación de dosis diseñada para conseguir uno o más efectos deseados.

"Compuesto antisentido bicatenario" se refiere a un compuesto antisentido que comprende dos compuestos oligoméricos que son complementarios entre sí y que forman un dúplex, y donde uno de los dos compuestos oligoméricos mencionados comprende un oligonucleótido.

"Cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto suficiente para ejercer un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesite el compuesto. La cantidad eficaz puede variar entre los individuos dependiendo del estado físico y de salud del individuo que se ha de tratar, el grupo taxonómico de los individuos que se han de tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la afección médica del individuo y otros factores relevantes.

"Eficacia" se refiere a la capacidad para producir un efecto deseado.

"Expresión" incluye todas las funciones mediante las cuales la información codificada de un gen se convierte en estructuras presentes en una célula y que operan en ella. Dichas estructuras incluyen, sin limitación, los productos de transcripción y traducción.

"Oligómero con huecos" se refiere a un oligonucleótido que comprende una región interna que contiene una pluralidad de nucleósidos que participan en la escisión por RNasa H posicionados entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos al nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna se puede denominar "hueco" y las regiones externas se pueden denominar "segmentos laterales".

"Hibridación" se refiere a la renaturalización de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos. Aunque no se limita a un mecanismo concreto, el mecanismo de hibridación más habitual implica enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, de Hoogsteen o de Hoogsteen inversos, entre bases nitrogenadas complementarias. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, sin carácter limitante, un compuesto antisentido y un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico complementarias

incluyen, sin carácter limitante, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana.

"Inmediatamente adyacente" se refiere a que no existen elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes del mismo tipo (por ejemplo, no existen bases nitrogenadas intermedias entre las bases nitrogenadas inmediatamente adyacentes).

5 "Individuo" se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

"Inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad respecto a la expresión o actividad en una muestra de control o no tratada y no indica necesariamente una eliminación total de la expresión o actividad.

10 "Unión internucleosídica" se refiere a un grupo o enlace que forma una unión covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. "Unión internucleosídica modificada" se refiere a cualquier unión internucleosídica que no sea una unión internucleosídica de tipo fosfato de origen natural. Las uniones no de tipo fosfato se citan en el presente documento como uniones internucleosídicas modificados.

15 Los "oligonucleótidos alargados" son aquellos que contienen uno o más nucleósidos adicionales en comparación con un oligonucleótido descrito en el presente documento, por ejemplo, un oligonucleótido original.

"Nucleósidos unidos" se refiere a nucleósidos adyacentes unidos entre sí mediante una unión internucleosídica.

20 "Nucleósido conector" significa un nucleósido que une un oligonucleótido a un resto conjugado. Los nucleósidos conectores están ubicados dentro del conector conjugado de un compuesto. Los nucleósidos conectores no se consideran parte de la porción de oligonucleótido de un compuesto, incluso si son contiguos al oligonucleótido.

25 "Apareamiento erróneo" o "no complementario" se refiere a una base nitrogenada de un primer oligonucleótido que no es complementaria respecto a la base nitrogenada correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana cuando el primer y el segundo oligonucleótido se alinean. Por ejemplo, las bases nitrogenadas que incluyen, sin carácter limitante, una base nitrogenada universal, inosina e hipoxantina son capaces de hibridarse con al menos una base nitrogenada, pero siguen presentando apareamientos erróneos o no son complementarias respecto a la base nitrogenada con la cual se hibridan.

30 Como otro ejemplo, una base nitrogenada de un primer oligonucleótido que no es capaz de hibridarse con la base nitrogenada correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana cuando el primer y el segundo oligonucleótido se alinean es una base nitrogenada con apareamiento erróneo o no complementaria.

35 "Modular" se refiere a cambiar o ajustar una característica en una célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, modular el ARN de PNPLA3 se puede referir a incrementar o reducir el nivel de ARN de PNPLA3 y/o proteína PNPLA3 en una célula, tejido, órgano u organismo. Un "modulador" ejerce el cambio en la célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, un compuesto de PNPLA3 puede ser un modulador que reduzca la

cantidad de ARN de PNPLA3 y/o proteína PNPLA3 en una célula, tejido, órgano u organismo.

"MOE" significa metoxietilo.

5 "Monómero" se refiere a una única unidad de un oligómero. Los monómeros incluyen, sin carácter limitante, nucleósidos y nucleótidos.

"Motivo" se refiere al patrón de restos de azúcares, bases nitrogenadas y/o uniones internucleosídicas modificados y/o no modificados, en un oligonucleótido.

"Natural" o "de origen natural" se refiere a que se encuentra en la naturaleza.

10 "Azúcar no bicíclico modificado" o "resto de azúcar no bicíclico modificado" significa un resto de azúcar que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

15 "Ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas por nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, sin carácter limitante, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios y ácidos nucleicos bicatenarios.

20 "Base nitrogenada" se refiere a un resto heterocíclico capaz de aparearse con una base de otro ácido nucleico. Tal como se usa en el presente documento, una "base nitrogenada de origen natural" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) y guanina (G). Una "base nitrogenada modificada" es una base nitrogenada de origen natural que está químicamente modificada. Una "base universal" o "base nitrogenada universal" es una base nitrogenada distinta de una base nitrogenada de origen natural y una base nitrogenada modificada y es capaz de emparejarse con cualquier base nitrogenada.

25 "Secuencia de bases nitrogenadas" significa el orden de bases nitrogenadas contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier azúcar o unión internucleosídica.

30 "Nucleósido" se refiere a un compuesto que comprende una base nitrogenada y un resto de azúcar. La base nitrogenada y el resto de azúcar están, cada uno independientemente, modificados o no modificados. "Nucleósido modificado" significa un nucleósido que comprende una base nitrogenada modificada y/o un resto de azúcar modificado. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de una base nitrogenada.

"Compuesto oligomérico" se refiere a un compuesto que comprende un único oligonucleótido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal.

35 "Oligonucleótido" se refiere a un polímero de nucleósidos unidos, cada uno de los cuales puede estar modificado o no modificado, independientemente unos de otros. A menos que se indique de otro modo, los oligonucleótidos constan de 8-80 nucleósidos enlazados. "Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido en donde al menos un azúcar, una base nitrogenada o una unión internucleosídica está modificado.

"Oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que no comprende modificación alguna del azúcar, la base nitrogenada o entre nucleósidos.

"Oligonucleótido original" se refiere a un oligonucleótido cuya secuencia se utiliza como base para diseñar más oligonucleótidos de secuencia similar pero con diferentes longitudes, motivos y/o propiedades químicas. Los oligonucleótidos de nuevo diseño pueden tener la misma secuencia que el oligonucleótido original o una secuencia que se solape.

"Administración parenteral" se refiere a la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

"Portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un individuo. Por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa estéril, tal como PBS o agua para inyección.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos, tales como compuestos oligoméricos, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y que no le confieren efectos toxicológicos no deseados.

"Agente farmacéutico" se refiere a un compuesto que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo.

"Composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de sustancias adecuada para su administración a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos o una sal de estos y una solución acuosa estéril.

"Unión de fosforotioato" significa una unión de fosfato modificada en la que uno de los átomos de oxígeno que no forman puentes se reemplaza por un átomo de azufre. Una unión internucleosídica de tipo fosforotioato es una unión internucleosídica modificada.

"Resto de fósforo" se refiere a un grupo de átomos que comprende un átomo de fósforo. En ciertas realizaciones, un resto de fósforo comprende un mono-, di- o trifosfato, o fosforotioato.

"Porción" se refiere a un número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, unidas) de un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto oligomérico.

"Prevenir" se refiere a retrasar o anticiparse a la aparición, el desarrollo o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección durante un periodo de tiempo que oscila entre minutos a de manera indefinida.

"Profármaco" significa un compuesto en una forma fuera del cuerpo que, cuando se administra a un individuo, se metaboliza en otra forma dentro del organismo o las células del mismo. En ciertas realizaciones, la forma metabolizada es la forma activa, o más activa, del compuesto (por ejemplo, fármaco). Normalmente, la conversión de un profármaco dentro del organismo se facilita por la acción de enzimas (por ejemplo, enzimas endógenas o víricas) o agentes químicos presentes en las células o tejidos y/o por las condiciones fisiológicas.

"Reducir" significa disminuir hasta un alcance, tamaño, cantidad o número menor.

"N.º de RefSeq" es una combinación única de letras y números asignada a una secuencia para indicar que la secuencia es para un transcrito diana concreto (por ejemplo, gen diana). Dicha secuencia e información acerca del gen diana (de manera colectiva, el registro del gen) puede encontrarse en una base de datos de secuencias genéticas. Las bases de datos de secuencias genéticas incluyen la base de datos de Secuencias de Referencia del NCBI, GenBank, el European Nucleotide Archive y el DNA Data Bank of Japan (formando estas tres últimas la International Nucleotide Sequence Database Collaboration o INSDC).

"Región" se define como una porción del ácido nucleico diana que contiene al menos una estructura, función o característica identificable.

"Compuesto de iARN" se refiere a un compuesto antisentido que actúa, al menos en parte, a través de RISC o Ago2, pero no a través de RNasa H, para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. Los compuestos de iARN incluyen, sin carácter limitante, ARNip bicatenario, ARN monocatenario (ARNmc) y microARN, incluidos los miméticos de microARN.

Los "segmentos" se definen como subporciones o porciones más pequeñas de las regiones en un ácido nucleico.

"Efectos secundarios" se refiere a afecciones y/o enfermedades fisiológicas atribuibles a un tratamiento distintas de los efectos deseados. En ciertas realizaciones, los efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de la inyección, anomalías en la prueba de la función hepática, anomalías de la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías en el sistema nervioso central, miopatías y malestar. Por ejemplo, unos niveles de una aminotransferasa en suero aumentados pueden indicar toxicidad hepática o una anomalía en la función hepática. Por ejemplo, un aumento de la bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o una anomalía en la función hepática.

"Monocatenario", en referencia a un compuesto, se refiere a que el compuesto contiene únicamente un oligonucleótido. "Autocomplementario" se refiere a un oligonucleótido que se hibrida al menos parcialmente consigo mismo. Un compuesto constituido por un oligonucleótido, donde el oligonucleótido del compuesto es autocomplementario, es un compuesto monocatenario. Un compuesto monocatenario puede ser capaz de unirse a un compuesto complementario para formar un dúplex.

Los "sitios" se definen como posiciones únicas de bases nitrogenadas en un ácido

nucleico diana.

"Específicamente hibridable" se refiere a un oligonucleótido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre el oligonucleótido y un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado, a la vez que exhibe efectos mínimos o nulos sobre ácidos nucleicos que no sean diana. En ciertas realizaciones, la hibridación específica se produce en condiciones fisiológicas.

"Inhibir específicamente", con referencia a un ácido nucleico diana, significa reducir o bloquear la expresión del ácido nucleico diana a la vez que se muestran efectos menores, mínimos o nulos en ácidos nucleicos no diana. La reducción no indica necesariamente una eliminación total de la expresión del ácido nucleico diana.

"Ensayo celular convencional" significa ensayos descritos en los ejemplos y variaciones razonables de estos.

"Experimento convencional in vivo" significa los procedimientos descritos en los ejemplos y variaciones razonables de estos.

"Centro quiral estereoaleatorio", en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica, significa un centro quiral que tiene una configuración estereoquímica aleatoria. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprenden un centro quiral estereoaleatorio, el número de moléculas que tiene la configuración (S) del centro quiral estereoaleatorio puede ser, pero no es necesariamente igual, al número de moléculas que tiene la configuración (R) del centro quiral estereoaleatorio. La configuración estereoquímica de un centro quiral se considera aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no está diseñado para controlar la configuración estereoquímica. En ciertas realizaciones, un centro quiral estereoaleatorio es una unión internucleosídica de fosforotioato estereoaleatoria.

"Resto de azúcar" significa un resto de azúcar no modificado o un resto de azúcar modificado. "Resto de azúcar no modificado" o "azúcar no modificado" significa un resto de 2'-OH(H) ribosilo, tal como se encuentra en el ARN (un resto de azúcar de ARN no modificado) o a un resto de 2'-H(H), tal como se encuentra en el ADN (un "resto de azúcar de ADN no modificado"). "Resto de azúcar modificado" o "azúcar modificado" significa un resto de azúcar de furanosilo modificado o a un sustituto de azúcar. "Resto de azúcar de furanosilo modificado" significa un azúcar de furanosilo que comprende un sustituyente no de hidrógeno en lugar de al menos un hidrógeno o hidroxilo de un resto de azúcar no modificado. En ciertas realizaciones, un resto de azúcar de furanosilo modificado es un resto de azúcar 2'-sustituido. Dichos restos de azúcar de furanosilo modificados incluyen azúcares bicíclicos y azúcares no bicíclicos.

"Sustituto de azúcar" se refiere a un resto de azúcar modificado que contiene un resto que no sea de furanosilo que puede unir una base nitrogenada a otro grupo, tal como una unión internucleosídica, grupo conjugado o grupo terminal en un oligonucleótido. Pueden incorporarse nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar en una

o más posiciones dentro de un oligonucleótido y dichos oligonucleótidos tienen la capacidad de hibridar con compuestos o ácidos nucleicos complementarios.

"Sinergia" o "provocar sinergia" se refiere a un efecto de una combinación que es superior a la adición de los efectos de cada componente por separado a las mismas dosis.

"PNPLA3" significa cualquier ácido nucleico o proteína de PNPLA3. "Ácido nucleico de PNPLA3" significa cualquier ácido nucleico que codifique PNPLA3. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un ácido nucleico de PNPLA3 incluye una secuencia de ADN que codifica PNPLA3, una secuencia de ARN transcrita a partir de un ADN que codifica PNPLA3 (incluyendo ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica PNPLA3. "ARNm de PNPLA3" significa un ARNm que codifica una proteína PNPLA3. La diana puede citarse tanto en mayúsculas como en minúsculas.

"Inhibidor específico de PNPLA3" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la expresión o actividad del ARN de PNPLA3 y/o de la proteína PNPLA3 a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de PNPLA3 incluyen ácidos nucleicos (incluyendo compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión del ARN de PNPLA3 y/o de la proteína PNPLA3.

"Gen diana" se refiere a un gen que codifica una diana.

"Direccionamiento" significa la hibridación específica de un compuesto a un ácido nucleico diana para inducir un efecto deseado.

"Ácido nucleico diana", "ARN diana", "transcrito de ARN diana" y "diana de ácido nucleico" significan un ácido nucleico que puede usarse como diana por los compuestos descritos en el presente documento.

"Región diana" significa una porción de un ácido nucleico diana a la que se dirigen uno o más compuestos.

"Segmento diana" significa la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico diana al que se dirige un compuesto. "Sitio diana 5'" se refiere al nucleótido de un segmento diana más próximo a la posición 5'. "Sitio diana 3'" se refiere al nucleótido de un segmento diana más próximo a la posición 3'.

"Grupo terminal" se refiere a un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, agente farmacéutico o composición que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratar" se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica a un animal con el fin de ejercer una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección en el animal.

CIERTAS REALIZACIONES

Ciertas realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de PNPLA3 (PNPLA3).

Ciertas realizaciones proporcionan compuestos que tienen como diana un ácido nucleico PNPLA3. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico de PNPLA3 tiene la secuencia expuesta en el n.º de referencia de RefSeq o GENBANK NM_025225.2 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 1); NC_000022.11 truncada de los nucleótidos 43921001 a 43954500 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 2); AK123806.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 3); BQ686328.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 4); BF762711.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 5); DA290491.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 6); y las secuencias enumeradas como las SEQ ID NO: 7, 8, 9 o 10. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario.

En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado constituido por la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y complementario entre las bases nitrogenadas 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620, 13697-13733, 20553-20676, 20664-20824, 20553-20824 y 25844-25912 de la SEQ ID NO: 2, en donde dicho oligonucleótido modificado es al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o 100% complementario a la SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, los compuestos se dirigen a los nucleótidos 5567-5620 de

un ácido nucleico de PNPLA3. En ciertas realizaciones, los compuestos se dirigen dentro de los nucleótidos 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620 de un ácido nucleico de PNPLA3 que tiene la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, los compuestos tienen una porción de al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 bases nitrogenadas contiguas complementaria de una porción de igual longitud entre los nucleótidos 5567-5642, 5644-5731, 5567-5731, 5567-5620 de un ácido nucleico de PNPLA3 que tiene la secuencia de bases nitrogenadas de la SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, estos compuestos son compuestos antisentido, compuestos oligoméricos u oligonucleótidos.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899.

En ciertas realizaciones, los compuestos dirigidos a PNPLA3 son ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. De los más de 2,384 compuestos que se investigaron como se describe en la sección de Ejemplos más adelante, ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 y 975612 surgieron como los compuestos candidatos más destacados.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos una unión internucleosídica modificado, al menos un azúcar modificado y/o al menos una base nitrogenada modificada.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, al menos un azúcar modificado comprende un grupo 2'-O-metoxietilo. En ciertas realizaciones, al menos un azúcar modificado es un azúcar bicíclico, tal como un grupo 4'-CH(CH₃)-O-2', un grupo 4'-CH₂-O-2' o un grupo 4'-(CH₂)₂-O-2'.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión internucleosídica modificada tal como una unión internucleosídica de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende al menos una base nitrogenada modificada tal como 5-metilcitosina.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los oligonucleótidos modificados anteriores comprende:

- 5 un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos;
- un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y
- un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

10 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899.

20 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 12-30 bases nitrogenadas unidas de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899, en donde el oligonucleótido modificado comprende

- 25 un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;
- un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y
- un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;
- en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar cEt; en donde cada unión internucleosídica es una unión de fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado está constituido por 16-30 nucleósidos unidos. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado está constituido por 16 nucleósidos unidos.

35 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado, en donde el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud y consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 1089, donde el oligonucleótido modificado comprende:

- un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;
- un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar cEt; en donde cada unión internucleosídica es una unión de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

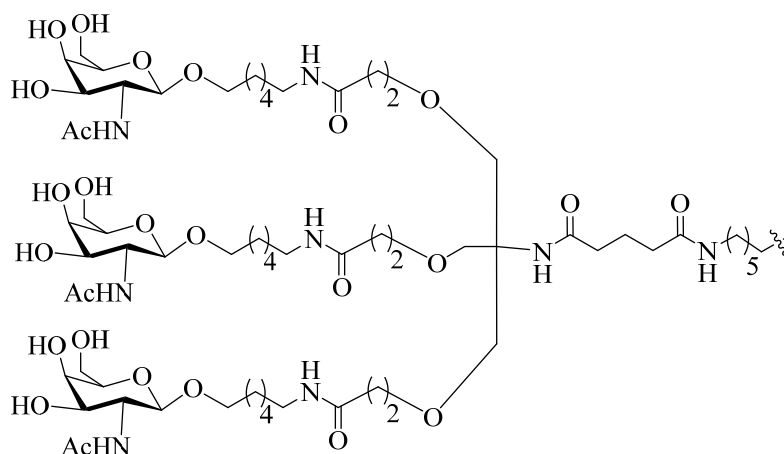
En ciertas realizaciones, un compuesto consiste en un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado tiene 16 nucleósidos unidos de longitud y consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 1089, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

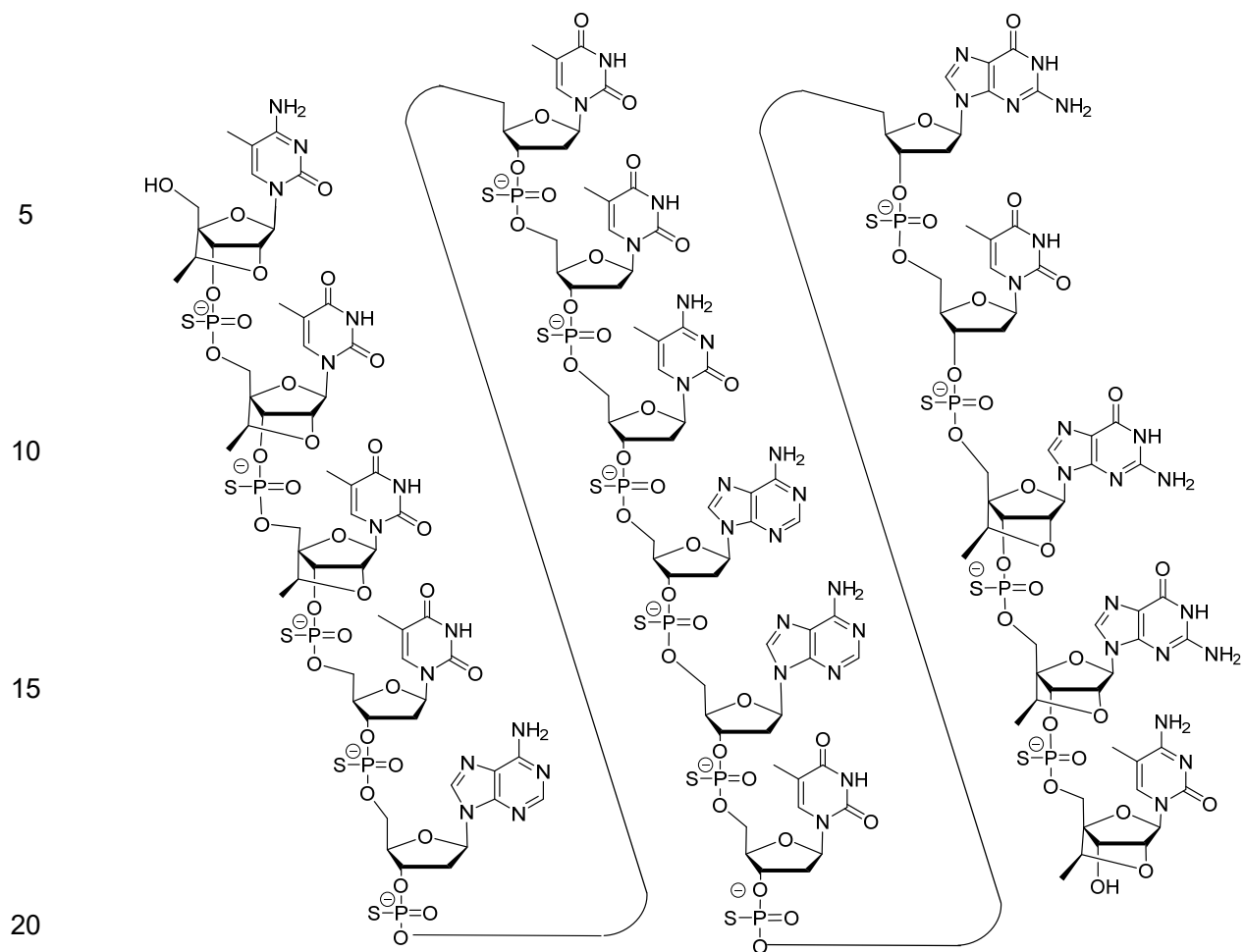
un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar cEt; en donde cada unión internucleosídica es una unión de fosforotioato; en donde cada citosina es una 5-metilcitosina; y en donde el grupo conjugado está situado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado y es



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 916333 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:

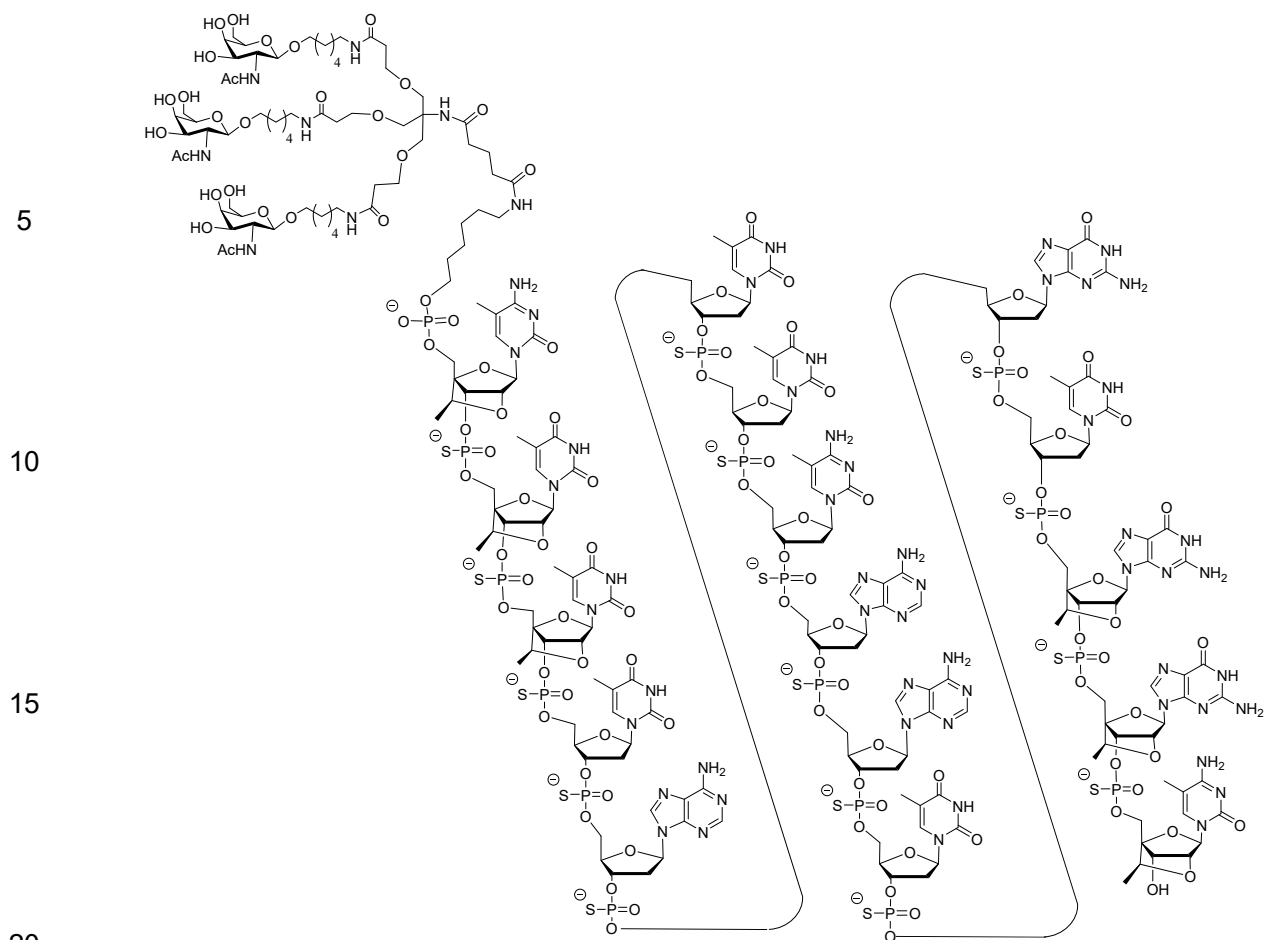


En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975616 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:

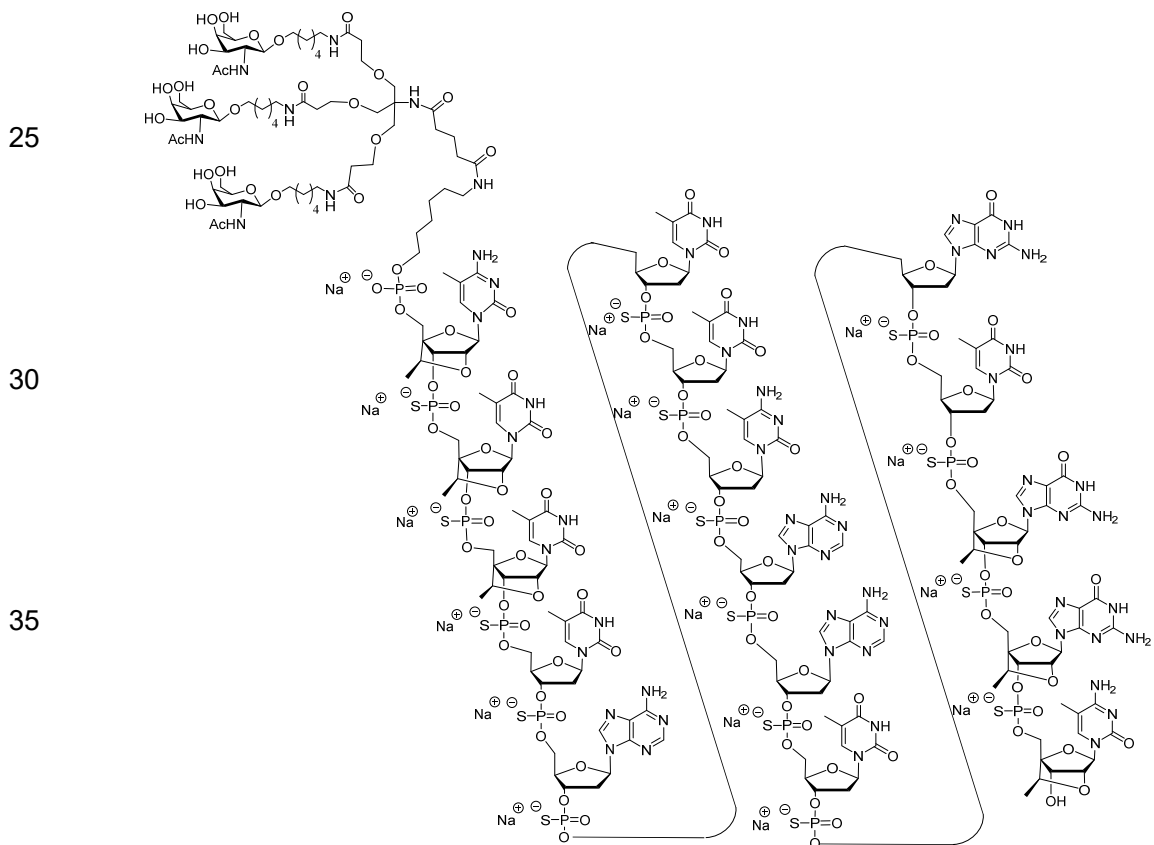
25

30

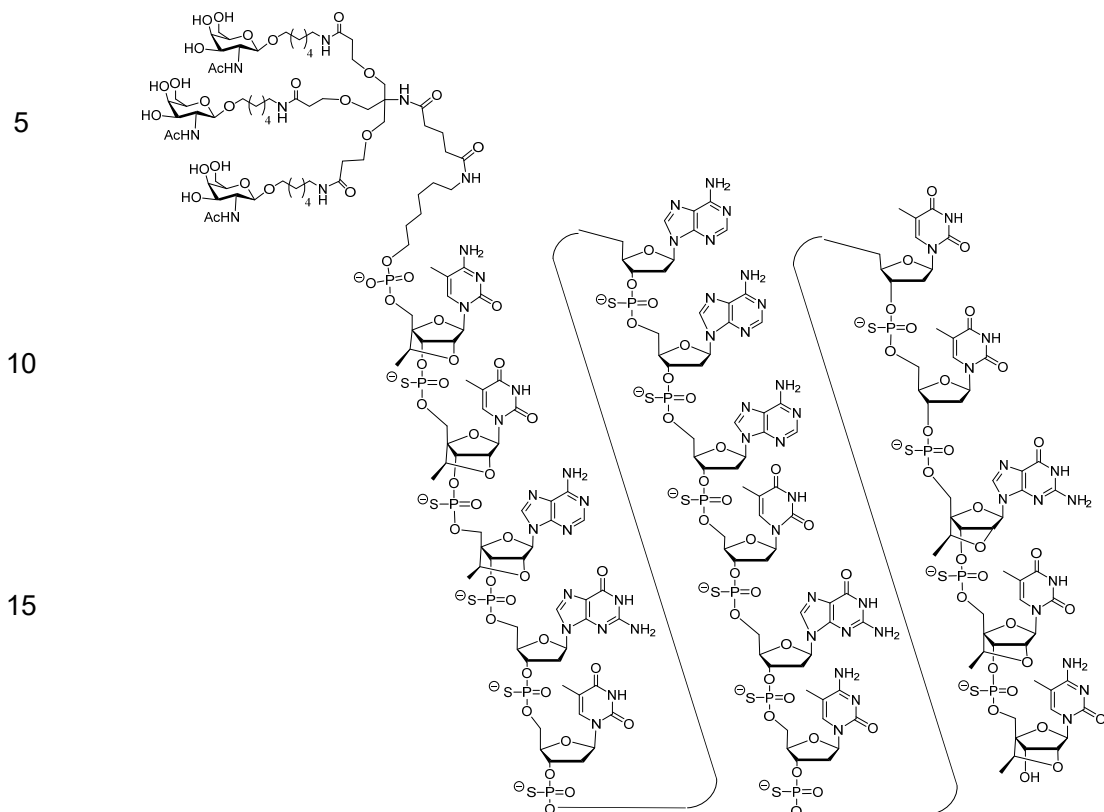
35



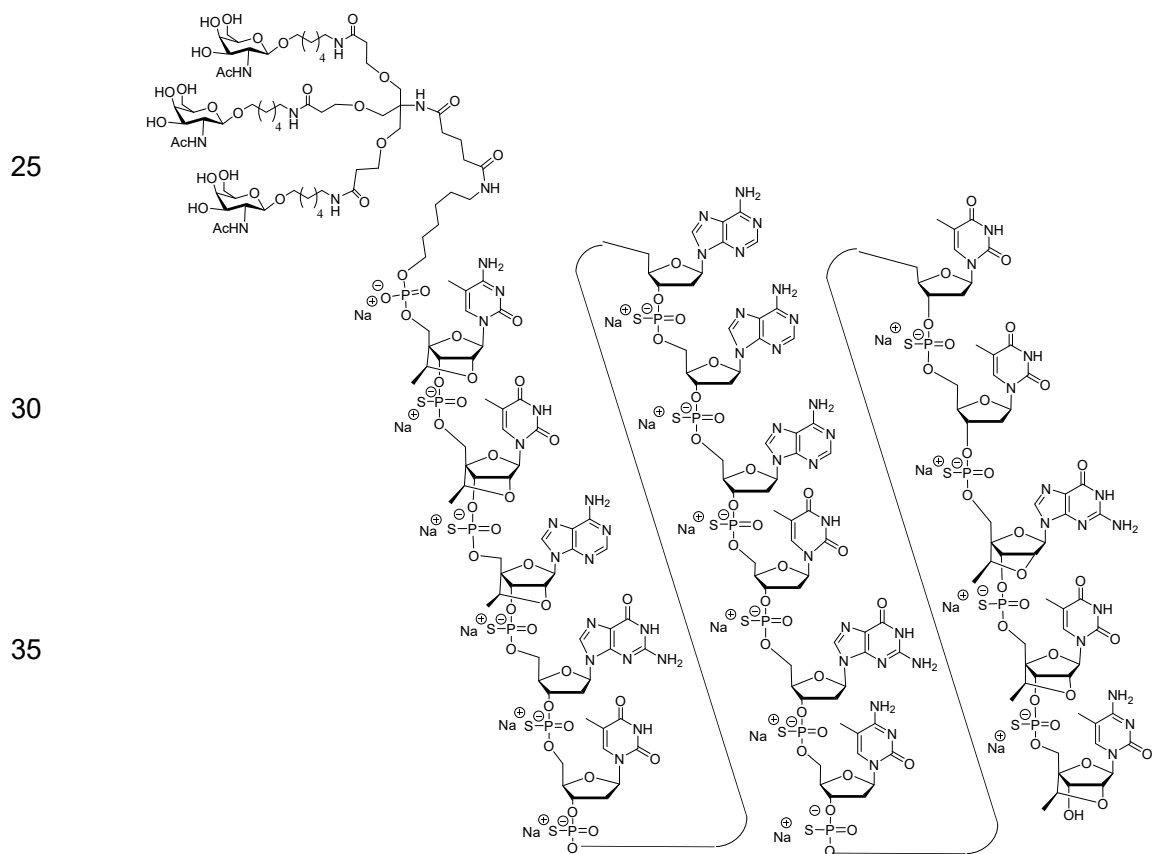
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975616, que tiene la siguiente estructura química:



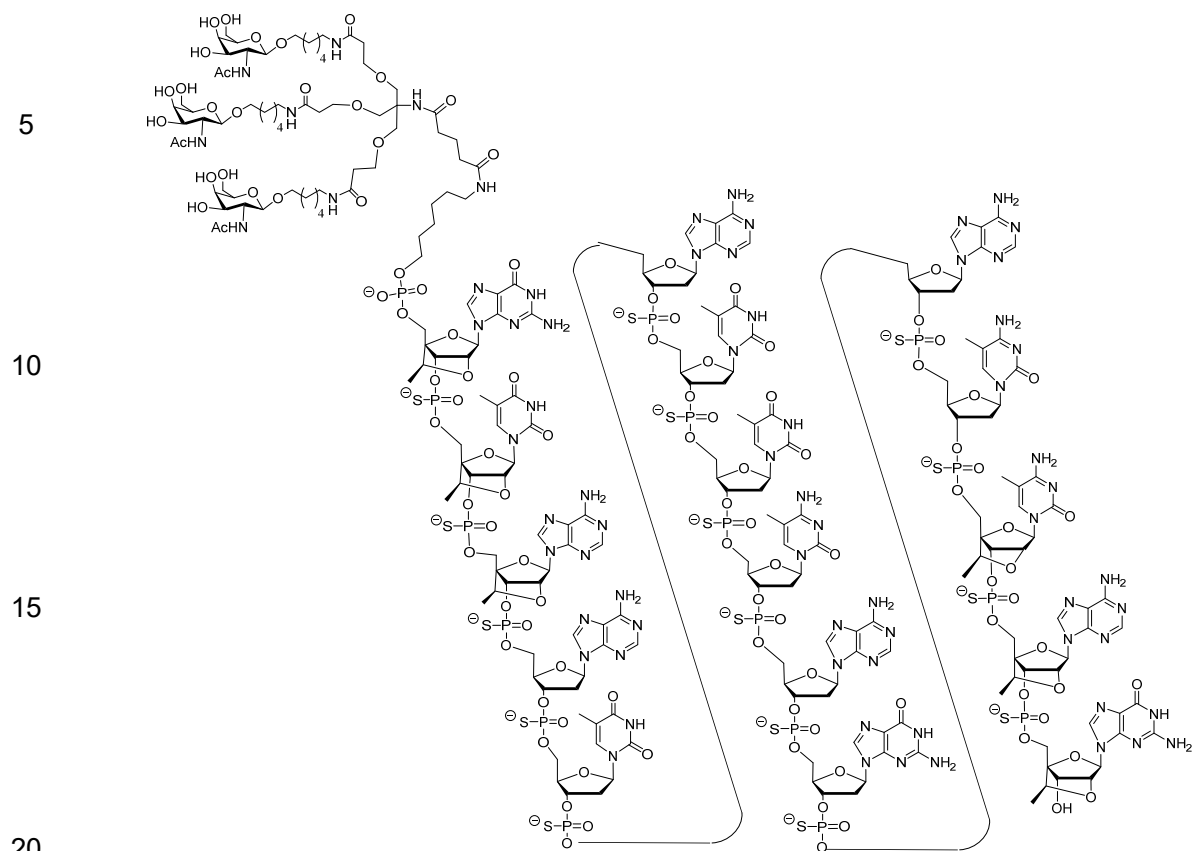
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975613 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975613, que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975612 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975612, que tiene la siguiente estructura química:

25

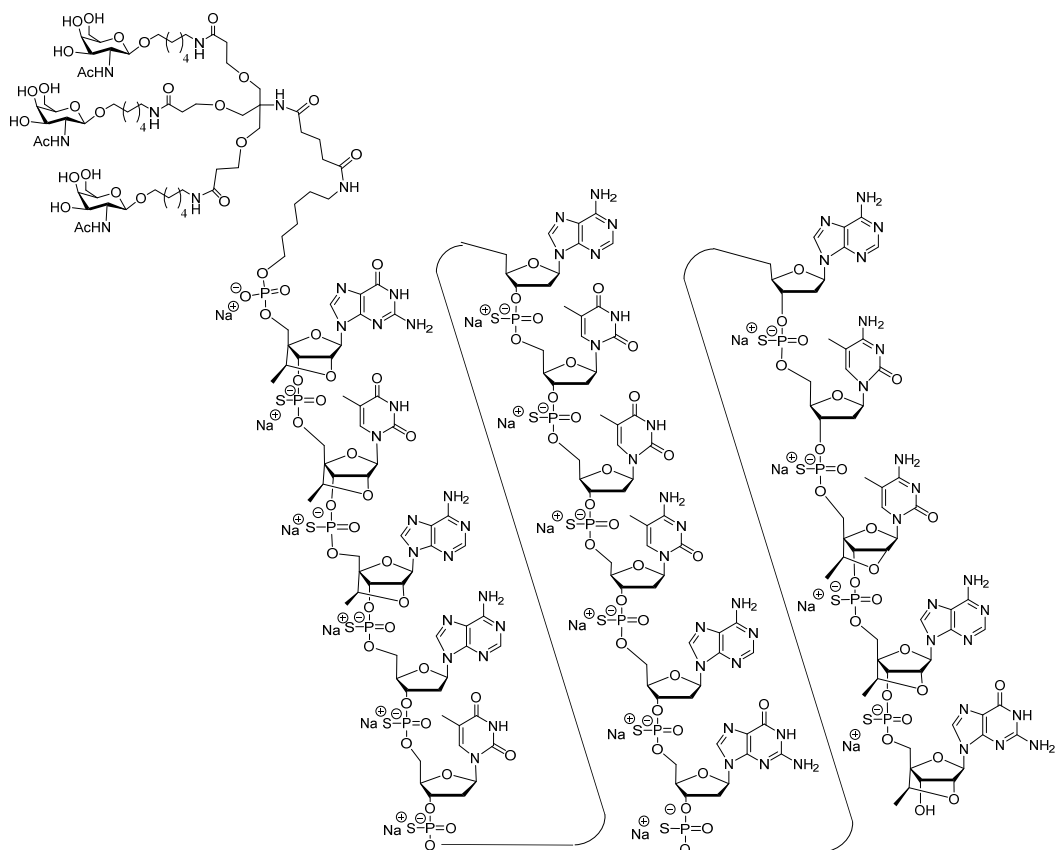
30

35

5

10

15



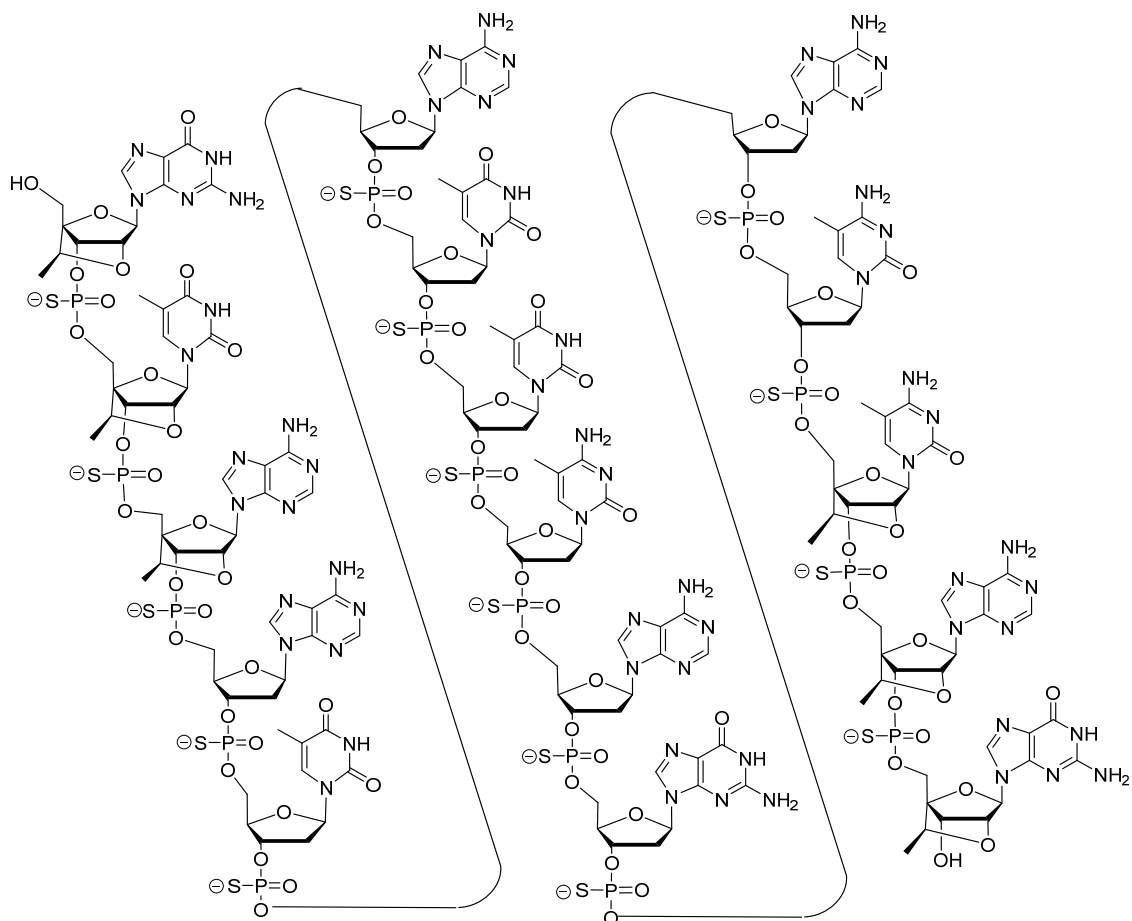
20

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 916789 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:

25

30

35



10

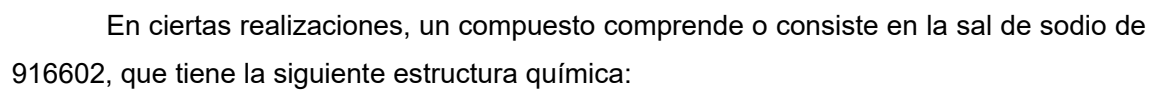


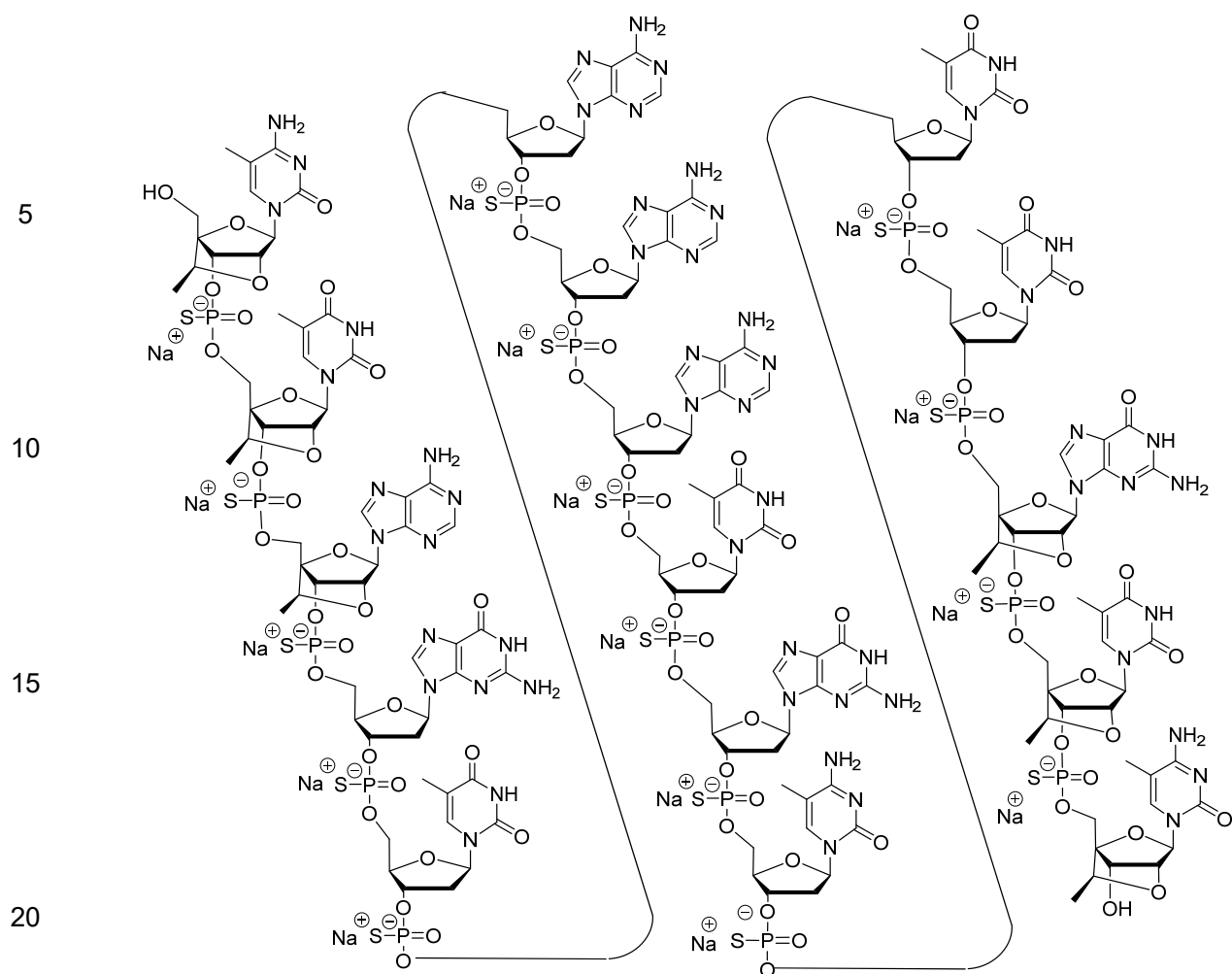
20

25

30

35





En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto u oligonucleótido puede presentar una complementariedad de al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98%, al menos un 99% o un 100% respecto a un ácido nucleico que codifica PNPLA3.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende desoxirribonucleótidos. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto es bicatenario y comprende ribonucleótidos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede tener de 8 a 80, de 10 a 30, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o de 20 a 30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado descrito en la presente y un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado en el

extremo 3' del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado comprende al menos una N-acetilgalactosamina (GalNAc), al menos dos N-acetilgalactosaminas (GalNAc) o al menos tres N-acetilgalactosaminas (GalNAc).

5 En ciertas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden una sal farmacéuticamente aceptable del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de sodio. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de potasio.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos o las composiciones que se describen en el presente documento son activos debido a que tienen al menos una CI_{50} *in vitro* de menos de 2 μ M, menos de 1.5 μ M, menos de 1 μ M, menos de 0.9 μ M, menos de 0.8 μ M, menos de 0.7 μ M, menos de 0.6 μ M, menos de 0.5 μ M, menos de 0.4 μ M, menos de 0.3 μ M, menos de 0.2 μ M, menos de 0.1 μ M, menos de 0.05 μ M, menos de 0.04 μ M, menos de 0.03 μ M, menos de 0.02 μ M o menos de 0.01 μ M.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento se toleran muy bien, como se demuestra por que presentan al menos un aumento del valor de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) de no más de 4 veces, 3 veces o 2 veces respecto a animales de control o un aumento del peso del hígado, el bazo o el riñón de no más de 30 %, 20 %, 15 %, 12 %, 10 %, 5 % o 2 % en comparación con animales de control. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento se toleran muy bien, como se demuestra por que no presentan ningún aumento de ALT ni AST respecto a animales de control. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en el presente documento se toleran muy bien, como se demuestra por que no presentan ningún aumento del peso del hígado, el bazo o el riñón respecto a animales de control.

25 Ciertas realizaciones proporcionan una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos uno de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 40 centipoise (cP), menos de aproximadamente 30 centipoise (cP), menos de aproximadamente 20 centipoise (cP), menos de aproximadamente 15 centipoise (cP) o menos de aproximadamente 10 centipoise (cP). En ciertas realizaciones, la composición que tiene cualquiera de las viscosidades anteriormente mencionadas comprende un compuesto proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 225 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 275 mg/ml o aproximadamente 300 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición que tiene cualquiera de las viscosidades y/o concentraciones de compuesto anteriormente mencionadas tiene una temperatura de temperatura ambiente o de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 21 °C,

aproximadamente 22 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 26 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 29 °C o aproximadamente 30 °C.

CIERTAS INDICACIONES

5 Ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a métodos para inhibir la expresión de PNPLA3, que pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con PNPLA3 en un individuo, mediante la administración de un compuesto que tiene como diana PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser un inhibidor específico de PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto antisentido, un compuesto oligomérico o un oligonucleótido dirigido a PNPLA3.

10 Los ejemplos de enfermedades asociadas con PNPLA3 que se pueden tratar, prevenir y/o aliviar con los métodos proporcionados en el presente documento incluyen hepatopatía, EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. Ciertos compuestos proporcionados en el presente documento se refieren a compuestos y composiciones que reducen el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un animal.

20 En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con PNPLA3 en un individuo comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3, de este modo tratando, previniendo o mejorando la enfermedad. En ciertas realizaciones, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PNPLA3. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una hepatopatía. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas

que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto mejora, conserva o previene el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la cirrosis, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un animal.

En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o aliviar el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o la cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un animal comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3, tratando, previniendo o aliviando de este modo el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o la cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En

cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto mejora, conserva o previene el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática. En ciertas realizaciones, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PNPLA3.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de PNPLA3 en un individuo que tiene o que está en riesgo de tener una enfermedad asociada con PNPLA3 comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3, de este modo inhibiendo la expresión de PNPLA3 en el individuo. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto inhibe la expresión de PNPLA3 en el hígado. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una hepatopatía. En ciertas realizaciones, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas realizaciones, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, daño hepático, esteatosis, fibrosis hepática, inflamación hepática, cicatrización hepática o cirrosis, insuficiencia hepática, hepatomegalia, transaminasas elevadas o acumulación de grasa hepática. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el

compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto mejora, conserva o previene el daño

5 hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de PNPLA3 en una célula comprende poner en contacto la célula con un compuesto que comprende un

10 inhibidor específico de PNPLA3, de este modo inhibiendo la expresión de PNPLA3 en la célula. En ciertas realizaciones, la célula es un hepatocito. En ciertas realizaciones, la célula se encuentra en el hígado. En ciertas realizaciones, la célula está en el hígado de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, daño hepático, esteatosis, fibrosis hepática, inflamación hepática, cicatrización hepática o cirrosis, insuficiencia hepática,

15 hepatomegalia, transaminasas elevadas o acumulación de grasa hepática. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que

20 comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto

25 comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones,

30 un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto

35 antisentido o un compuesto oligomérico.

En ciertas realizaciones, un método para reducir o inhibir el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o la cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de

grasa hepática en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PNPLA3 comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3, reduciendo o inhibiendo de este modo el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o la cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en el individuo. En ciertas realizaciones, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En ciertas realizaciones, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PNPLA3.

Ciertas realizaciones se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con PNPLA3. En ciertas realizaciones, la enfermedad es EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas

realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral.

Ciertas realizaciones se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para su uso en la reducción o inhibición del daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o la cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto

comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para la fabricación o preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con PNPLA3. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con PNPLA3. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una hepatopatía. En ciertas realizaciones, la enfermedad es EHNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las

realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

5 Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para la fabricación o preparación de un medicamento para reducir o inhibir el daño hepático, la esteatosis, la fibrosis hepática, la inflamación hepática, la cicatrización hepática o cirrosis, la insuficiencia hepática, la hepatomegalia, las transaminasas elevadas o la acumulación de grasa hepática en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una hepatopatía asociada con PNPLA3. En ciertas realizaciones, la

10 hepatopatía es EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PNPLA3 para la preparación de un medicamento para

15 tratar una enfermedad asociada con PNPLA3. En ciertas realizaciones, la enfermedad es EHGNA, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis alcohólica (EHA), hepatitis por VHC, hepatitis crónica, hemocromatosis hereditaria o colangitis esclerosante primaria. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un compuesto antisentido

20 dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PNPLA3. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las

25 secuencias de bases nitrogenadas de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste en la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones,

30 un compuesto comprende un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982,

35 330, 1665, 408, 830 y 899. En ciertas realizaciones, el compuesto es ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 o 975612. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto puede ser un compuesto antisentido o un compuesto oligomérico.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede dirigirse a PNPLA3. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado, por ejemplo, un oligonucleótido modificado de 8 a 80 nucleósidos unidos de longitud, de 10 a 30 nucleósidos unidos de longitud, de 12 a 30 nucleósidos unidos de longitud o de 20 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % complementario de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas indicadas en las SEQ ID NO: 1-10. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión internucleosídica modificada, al menos un azúcar modificado y/o al menos una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, la unión internucleosídica modificada es una unión internucleosídica de fosforotioato, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico o un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo y la base nitrogenada modificada es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende un segmento de hueco constituido por desoxinucleósidos unidos; un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos, donde el segmento de hueco está situado inmediatamente adyacente a y entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido modificado tiene de 12 a 30, de 15 a 30, de 15 a 25, de 15 a 24, de 16 a 24, de 17 a 24, de 18 a 24, de 19 a 24, de 20 a 24, de 19 a 22, de 20 a 22, de 16 a 20 o 16 o 20 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % complementario de cualquiera de las secuencias de bases nitrogenadas indicadas en las SEQ ID NO: 1-10.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16 a 30 nucleósidos unidos de longitud y que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169, donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco constituido por 2'-desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por nucleósidos unidos; y

un segmento lateral 3' constituido por nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el segmento lateral 3' y donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado de 16 nucleósidos unidos de longitud que tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende la secuencia indicada en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 y 899, en donde el oligonucleótido modificado comprende

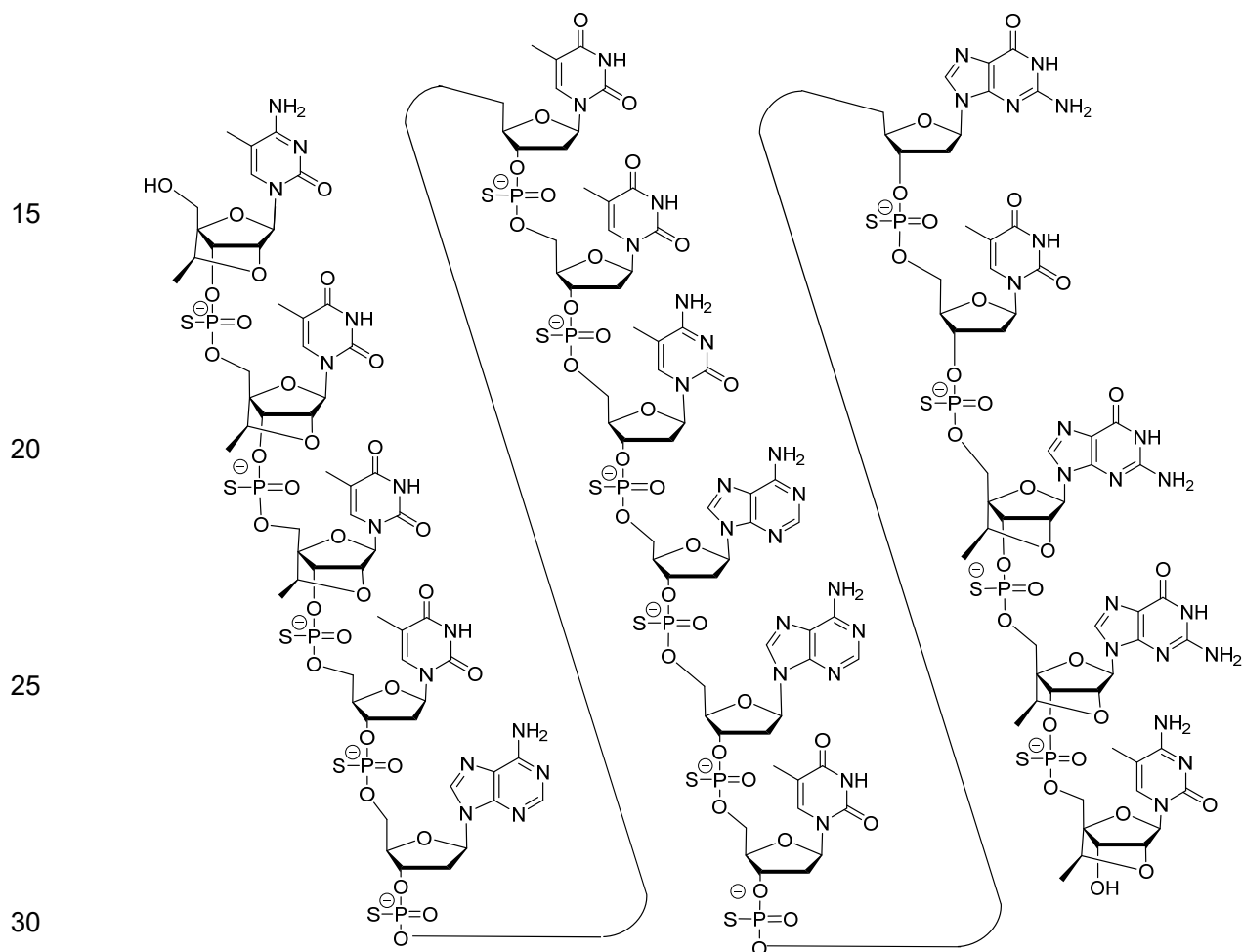
un segmento de hueco constituido por diez desoxinucleósidos unidos;

un segmento lateral 5' constituido por tres nucleósidos unidos; y

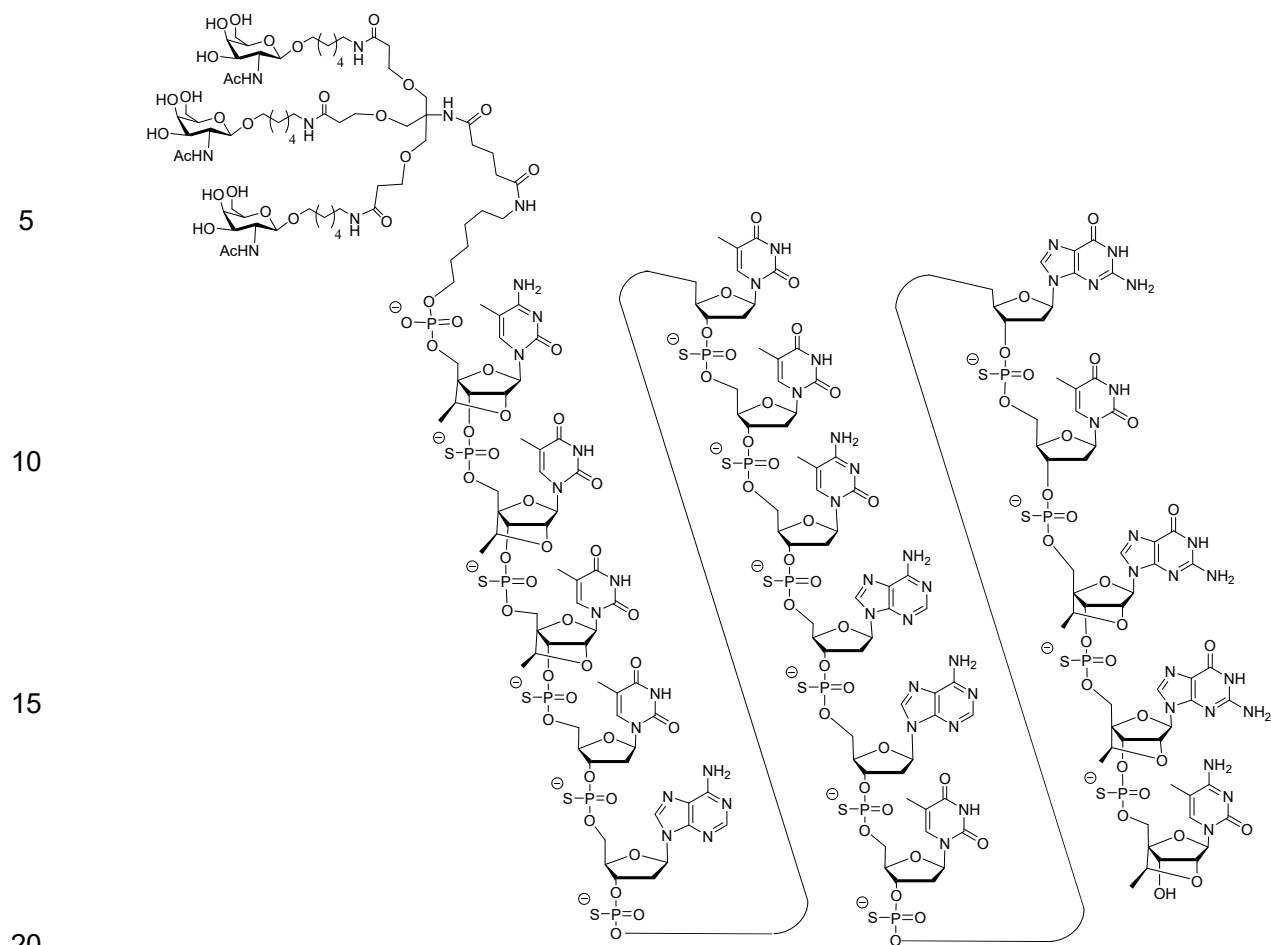
un segmento lateral 3' constituido por tres nucleósidos unidos;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento lateral 5' y el
 5 segmento lateral 3', en donde cada nucleósido de cada segmento lateral comprende un
 azúcar cEt; en donde cada unión internucleosídica es una unión de fosforotioato y en donde
 cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado
 tiene de 16-30 nucleósidos unidos de longitud.

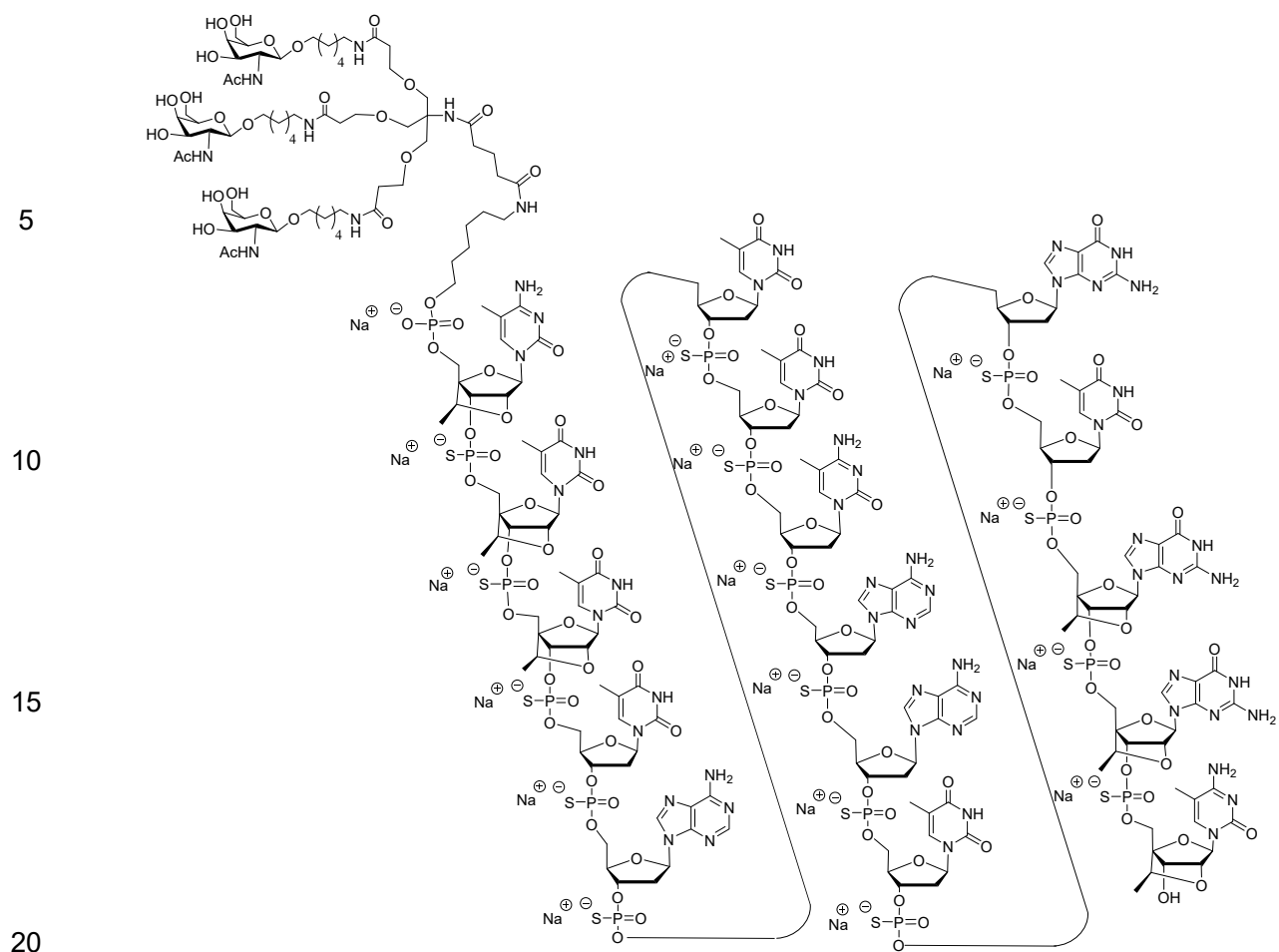
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 916333 o una
 10 sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975616 o una
 sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975616, que tiene la siguiente estructura química:

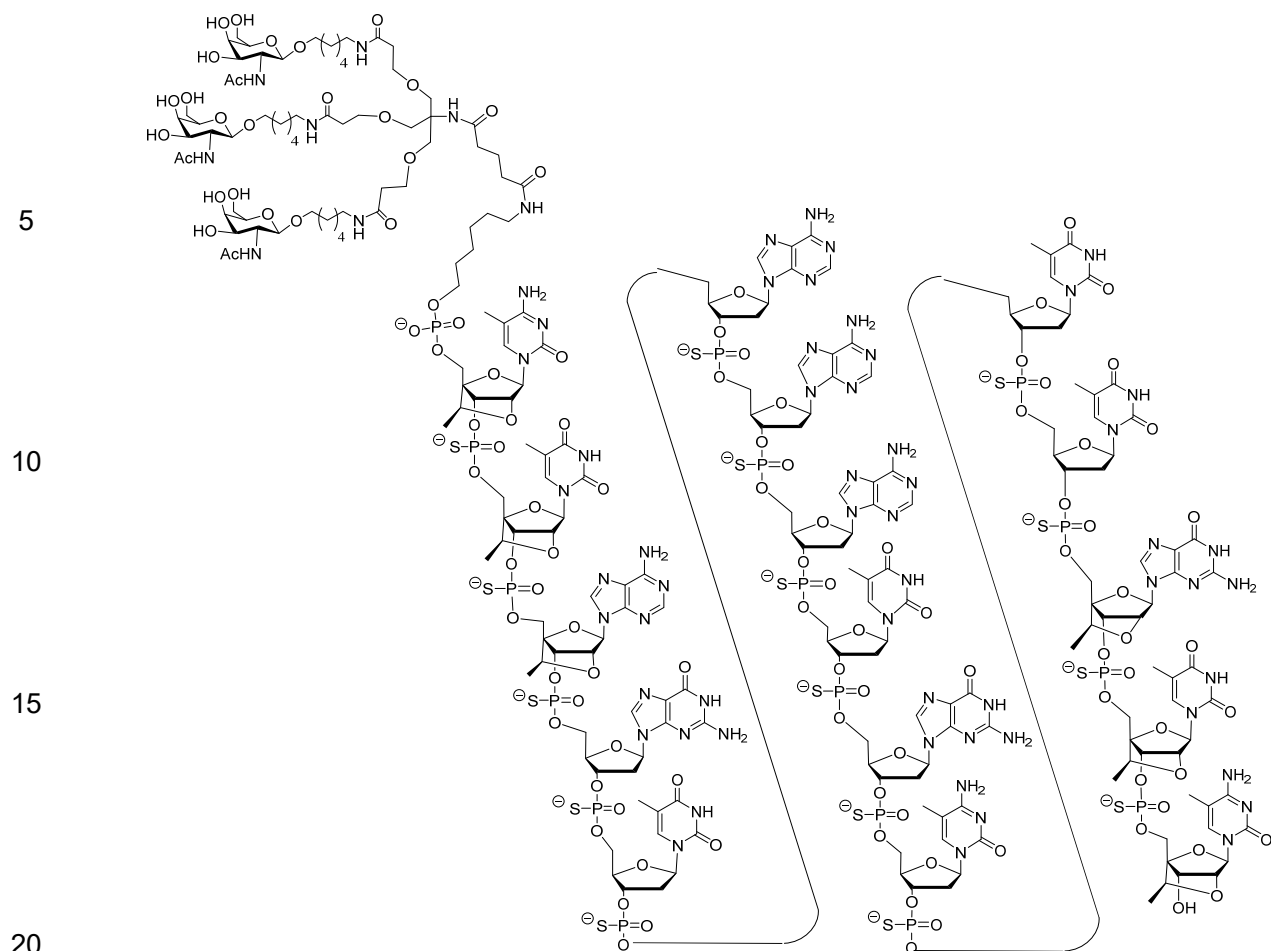


En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975613 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:

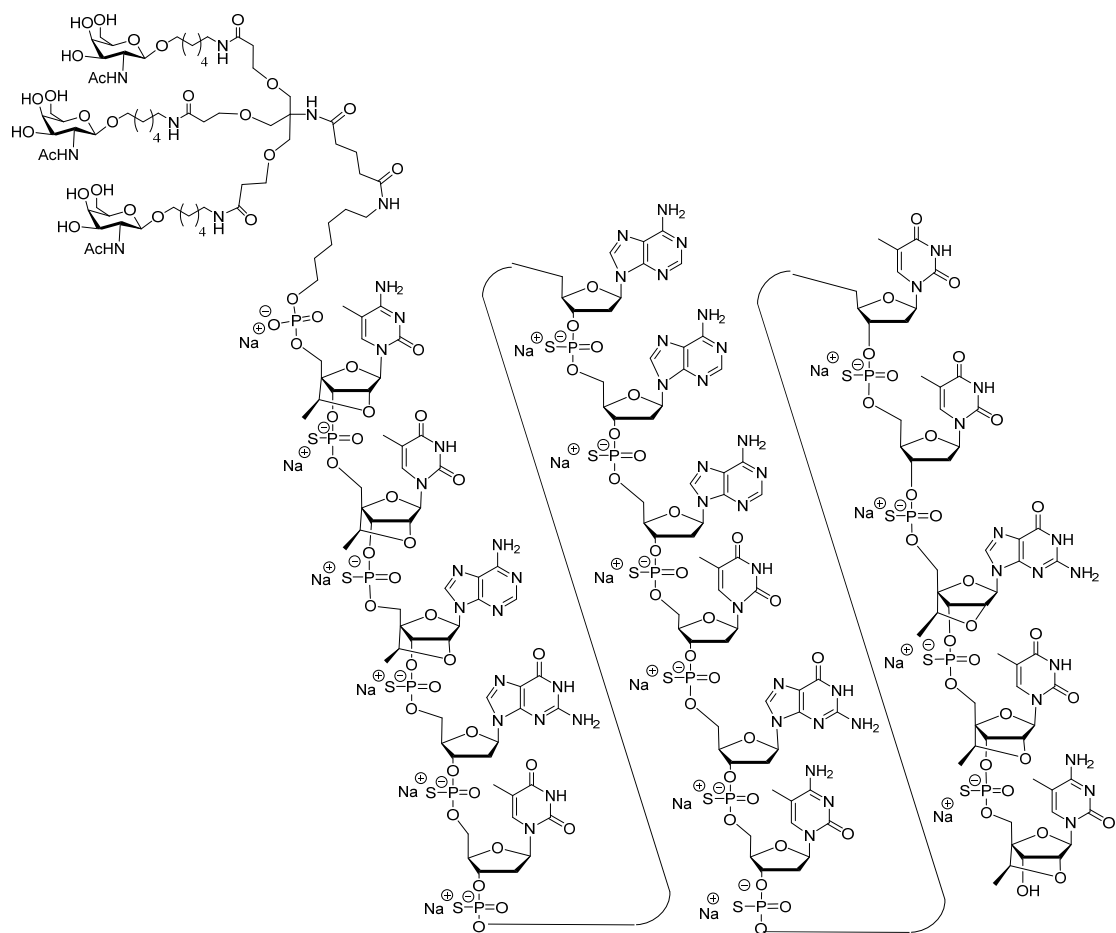
25

30

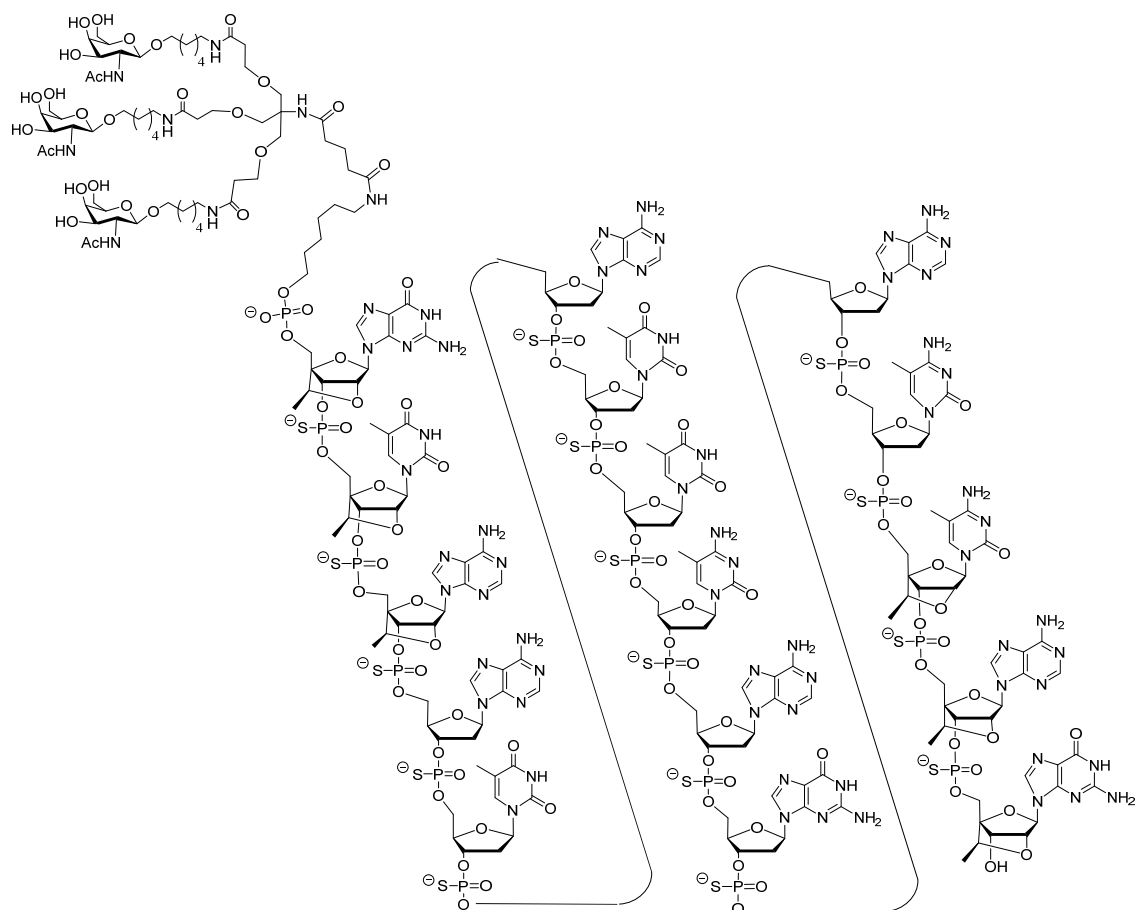
35



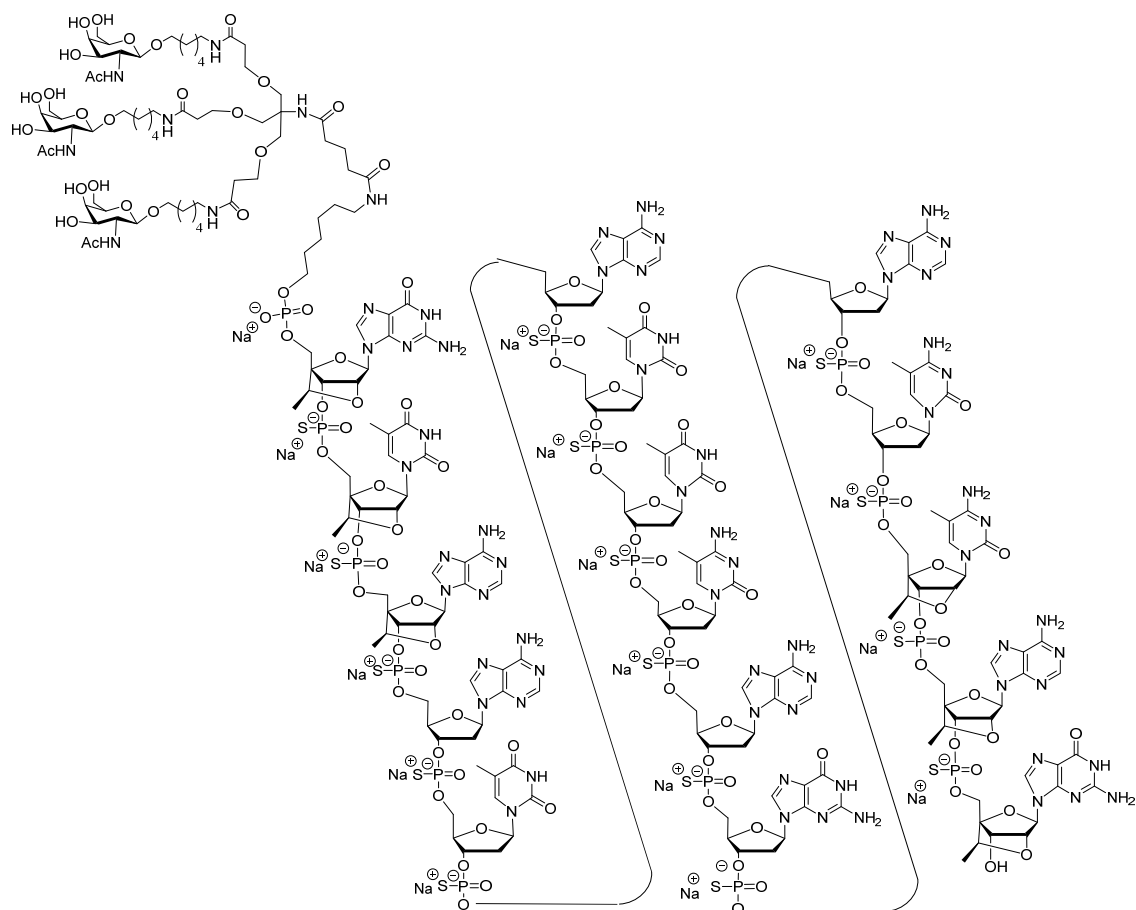
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975613, que tiene la siguiente estructura química:



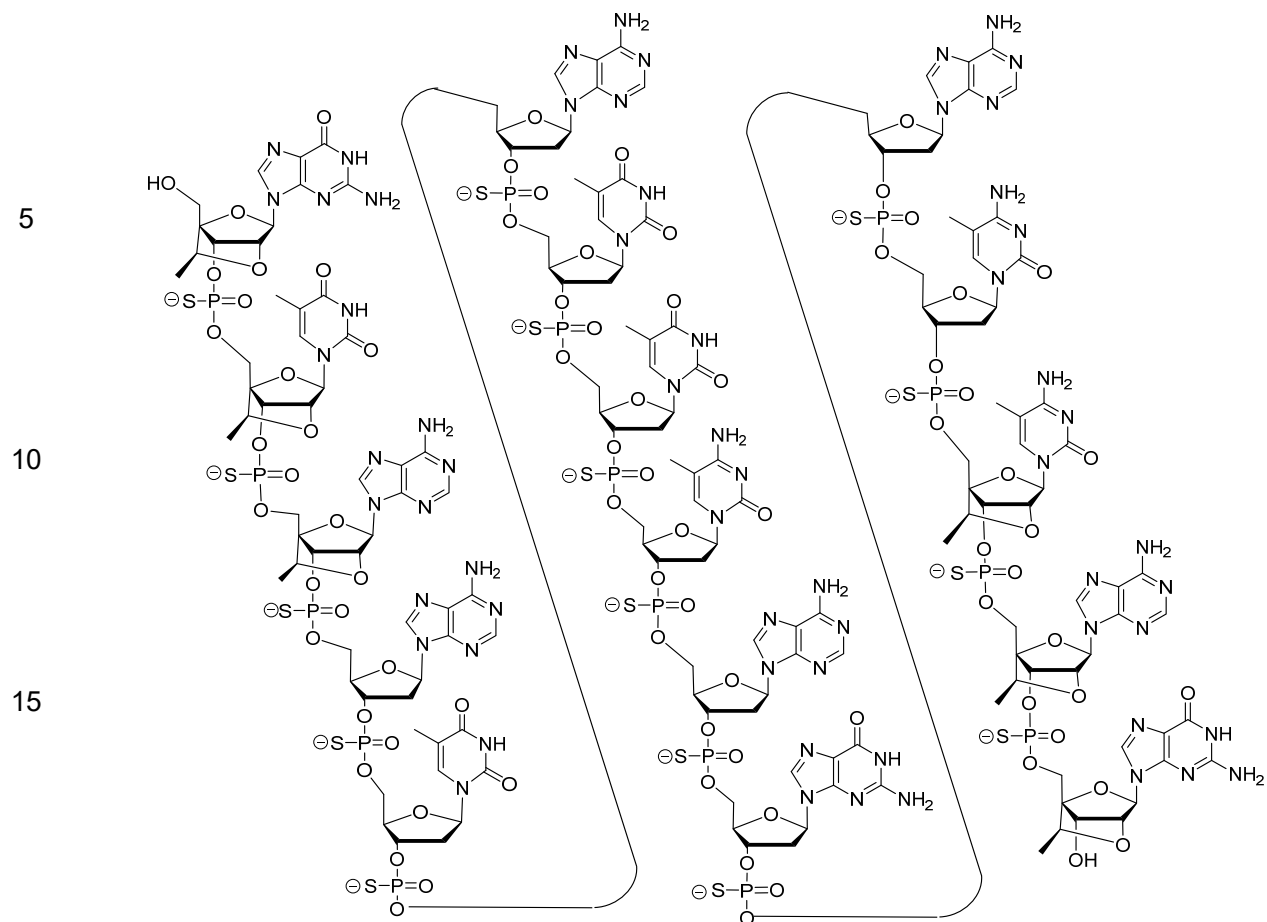
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 975612 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



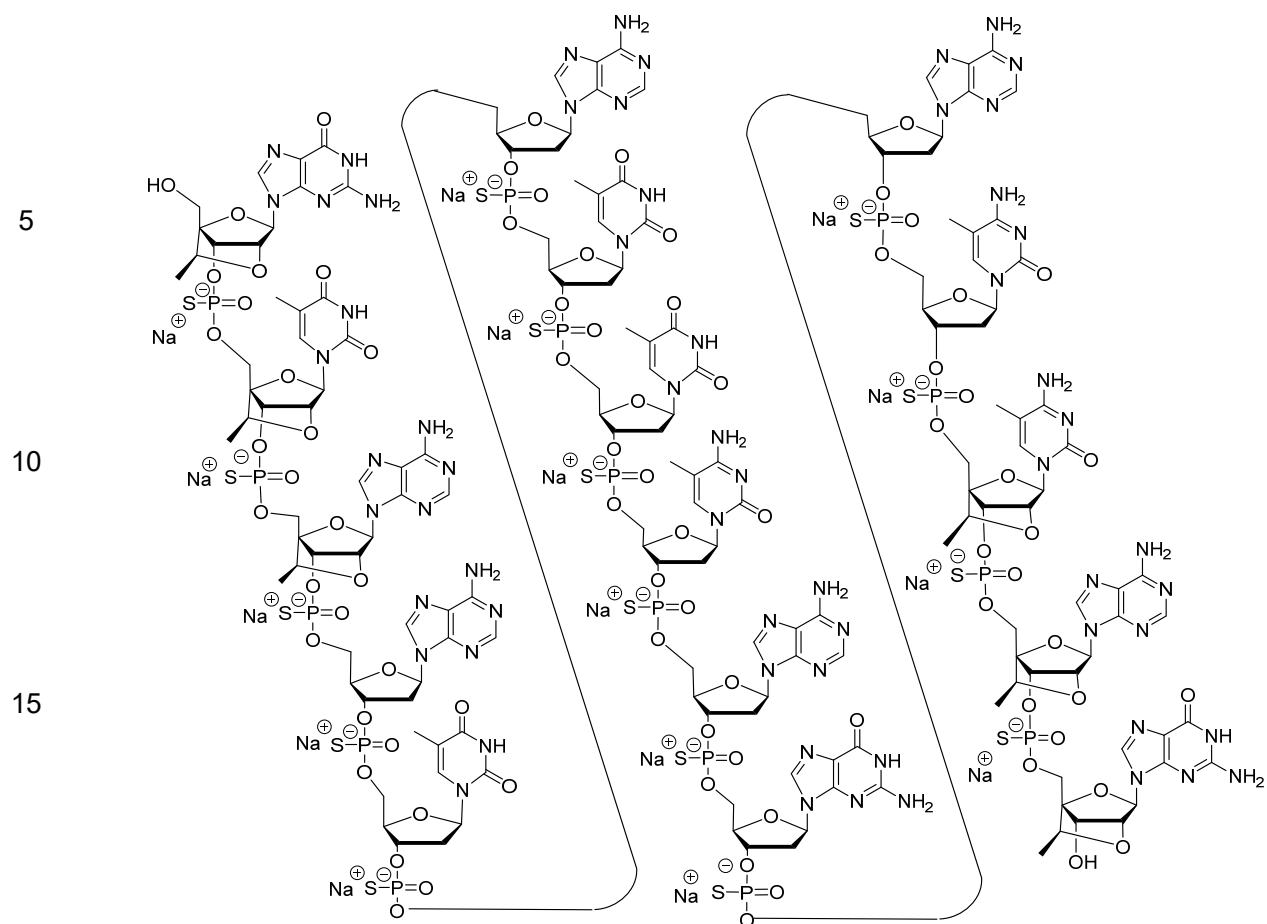
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 975612, que tiene la siguiente estructura química:



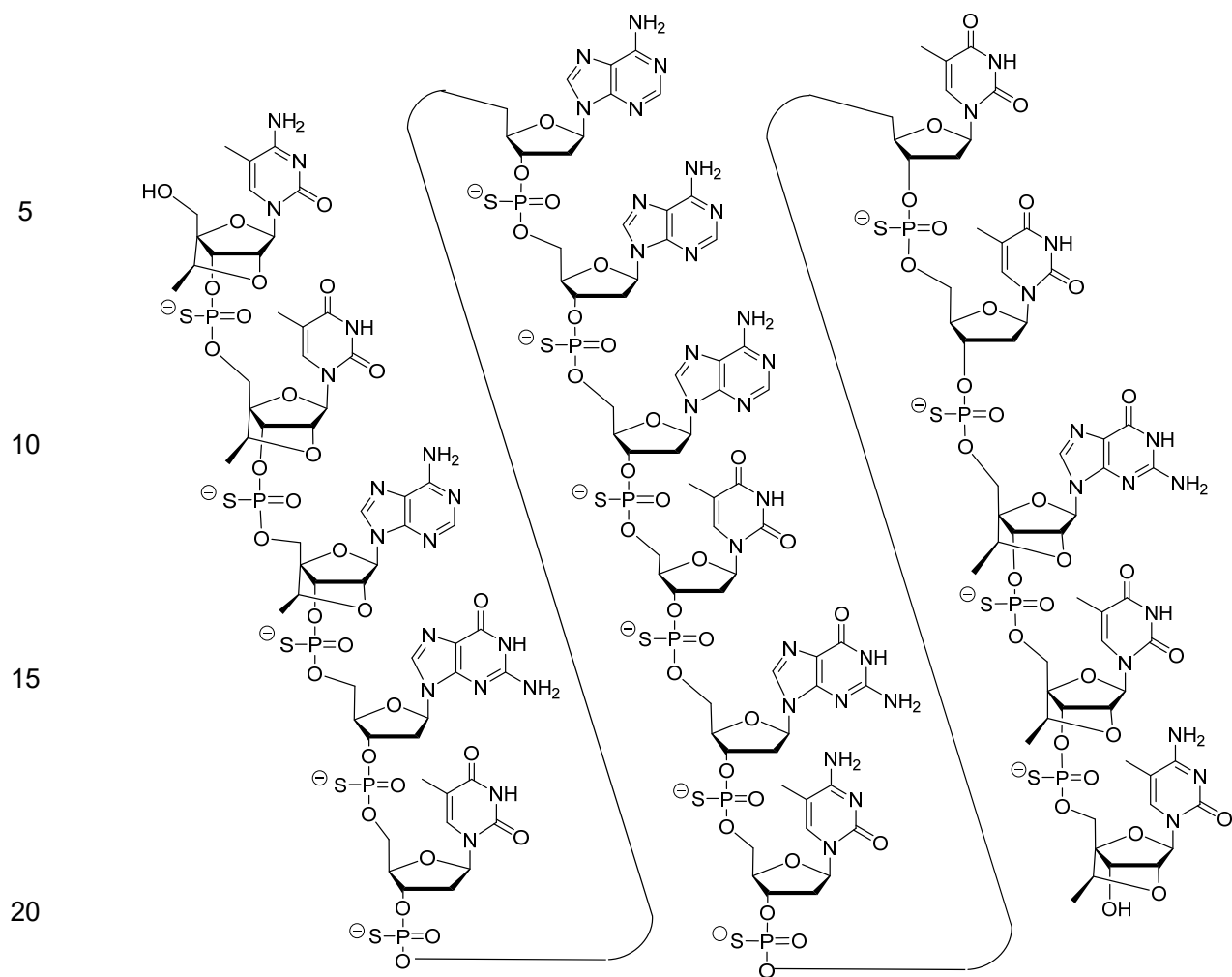
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 916789 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



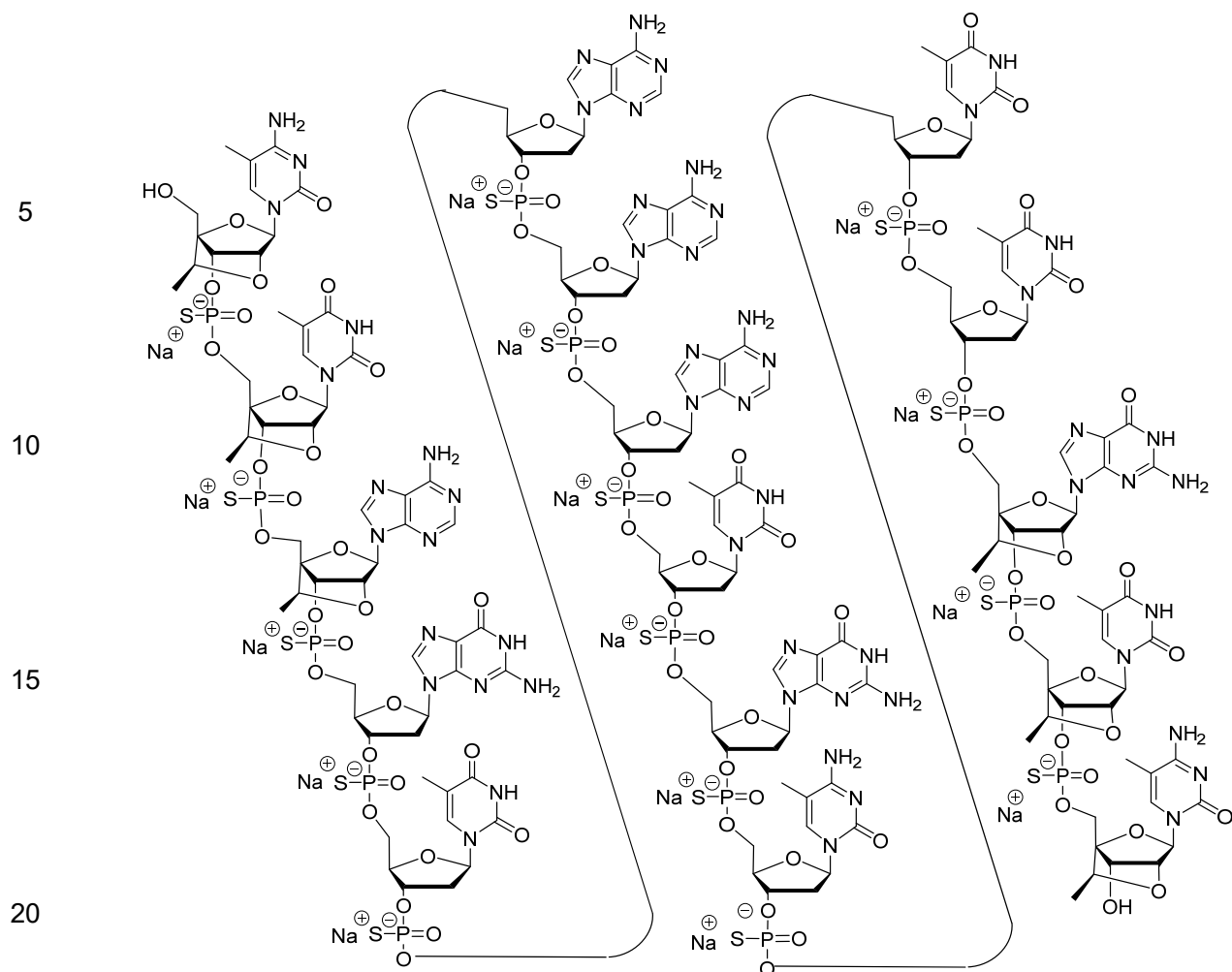
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 916789, que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en ION 916602 o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste en la sal de sodio de 916602, que tiene la siguiente estructura química:



En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede administrarse por vía parenteral. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el compuesto puede administrarse mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

CIERTOS COMPUESTOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas complementaria a la de un ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende o consiste en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de bases nitrogenadas complementaria a la de un ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, un compuesto o compuesto antisentido es monocatenario.

Dicho compuesto monocatenario o compuesto antisentido comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, dicho compuesto oligomérico comprende o consiste en un oligonucleótido y opcionalmente un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido de un compuesto oligomérico o compuesto antisentido monocatenario comprende una secuencia de bases nitrogenadas autocomplementaria.

En ciertas realizaciones, los compuestos son bicatenarios. Dichos compuestos bicatenarios comprenden un primer oligonucleótido modificado que tiene una región complementaria a un ácido nucleico diana y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una región complementaria al primer oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARN. En dichas realizaciones, la base nitrogenada de timina en el oligonucleótido modificado se reemplaza por una base nitrogenada de uracilo. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, uno de los oligonucleótidos modificados está conjugado. En ciertas realizaciones, los dos oligonucleótidos modificados están conjugados. En ciertas realizaciones, el primer oligonucleótido modificado está conjugado. En ciertas realizaciones, el segundo oligonucleótido modificado está conjugado. En ciertas realizaciones, el primer oligonucleótido modificado tiene 16-30 nucleósidos unidos de longitud y el segundo oligonucleótido modificado tiene 16-30 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, uno de los oligonucleótidos modificados tiene una secuencia de bases nitrogenadas que comprende al menos 8 bases nitrogenadas contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son bicatenarios. Dichos compuestos antisentido bicatenarios comprenden un primer compuesto oligomérico que tiene una región complementaria a un ácido nucleico diana y un segundo compuesto oligomérico que tiene una región complementaria al primer compuesto oligomérico. El primer compuesto oligomérico de dichos compuestos antisentido bicatenarios comprende o consiste en un oligonucleótido modificado y opcionalmente un grupo conjugado. El oligonucleótido del segundo compuesto oligomérico de dicho compuesto antisentido bicatenario puede estar modificado o no modificado. Uno o los dos compuestos oligoméricos de un compuesto antisentido bicatenario puede comprender un grupo conjugado. Los compuestos oligoméricos de los compuestos antisentido bicatenarios pueden incluir nucleósidos salientes no complementarios.

Los ejemplos de compuestos monocatenarios y bicatenarios incluyen, pero sin limitación, oligonucleótidos, ARNip, oligonucleótidos que se dirigen a microARN y compuestos de iARN monocatenarios, tales como ARN en horquilla pequeños (ARNhp), ARNip monocatenarios (ARNmc) y miméticos de microARN.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento tiene

una secuencia de bases nitrogenadas que, cuando se escribe en dirección de 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento diana de un ácido nucleico diana al que se dirige.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 22 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente comprende un oligonucleótido de 14 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 30 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 20 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 20 a 30 subunidades unidas de longitud. En otras palabras, dichos oligonucleótidos tienen de 12 a 30 subunidades unidas, de 14 a 30 subunidades unidas, de 14 a 20 subunidades, de 15 a 30 subunidades, de 15 a 20 subunidades, de 16 a 30 subunidades, de 16 a 20 subunidades, de 17 a 30 subunidades, de 17 a 20 subunidades, de 18 a 30 subunidades, de 18 a 20 subunidades o de 20 a 30 subunidades unidas de longitud, respectivamente. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 19 subunidades unidas de longitud. En ciertas realizaciones, un

compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 20 subunidades unidas de longitud. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 8 a 80, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o de 20 a 30 subunidades unidas. En ciertas realizaciones de este tipo, el compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 subunidades unidas de longitud o un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores. En algunas realizaciones, las subunidades unidas son nucleótidos, nucleósidos o bases nitrogenadas.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender además características o elementos adicionales, tales como un grupo conjugado, que se unen al oligonucleótido. En ciertas realizaciones, dichos compuestos son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dichos compuestos son compuestos oligoméricos. En realizaciones en las que un grupo conjugado comprende un nucleósido (es decir, un nucleósido que une el grupo conjugado al oligonucleótido), el nucleósido del grupo conjugado no se cuenta en la longitud del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden estar acortados o truncados. Por ejemplo, se puede eliminar una única subunidad del extremo 5' (truncamiento 5') o, como alternativa, del extremo 3' (truncamiento 3'). Un compuesto acortado o truncado dirigido a un ácido nucleico de PNPLA3 puede tener dos subunidades suprimidas del extremo 5' o, como alternativa, pueden tener dos subunidades suprimidas del extremo 3' del compuesto. Como alternativa, los nucleósidos eliminados pueden estar dispersados a lo largo del compuesto.

Cuando hay una única subunidad adicional presente en un compuesto alargado, la subunidad adicional puede estar situada en el extremo 5' o 3' del compuesto. Cuando están presentes dos o más subunidades adicionales, las subunidades añadidas pueden estar adyacentes entre sí, por ejemplo, en un compuesto que tiene dos subunidades añadidas al extremo 5' (adición 5') o, como alternativa, al extremo 3' (adición 3') del compuesto. Como alternativa, las subunidades añadidas pueden dispersarse por todo el compuesto.

Es posible aumentar o reducir la longitud de un compuesto, tal como un oligonucleótido y/o introducir bases desapareadas sin eliminar la actividad (Woolf *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; [Gautschi et al. J. Natl. Cancer Inst.](#) marzo de 2001, 93:463-471; Maher y Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Sin embargo, cambios aparentemente pequeños en la secuencia, química y motivos pueden producir grandes diferencias en una o más de las diversas propiedades necesitadas para desarrollo clínico (Seth *et al. J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de ARN interferente (ARNi) que incluyen compuestos de ARN bicatenario

(también denominados ARN interferente pequeño o ARNip) y compuestos de ARNi monocatenarios (o ARNmc). Dichos compuestos actúan al menos en parte a través de la vía RISC para degradar y/o atrapar un ácido nucleico diana (por lo tanto, incluyen compuestos de microARN/miméticos de microARN). Se entiende que el término ARNip, como se usa en el presente documento, es equivalente a otros términos usados para describir moléculas de ácido nucleico que son capaces de mediar la iARN específica de secuencia, por ejemplo, ARN interferente corto (ARNip), ARN bicatenario (ARNbc), microARN (miARN), ARN en horquilla corto (ARNhp), oligonucleótido de interferencia corto, ácido nucleico de interferencia corto, oligonucleótido modificado de interferencia corto, ARNip modificado químicamente, ARN silenciador génico postranscripcional (ARNsgpt) y otros. Además, se entiende que el término "iARN", como se usa en el presente documento, es equivalente a otros términos usados para describir la interferencia por ARN específica de secuencia, tales como silenciamiento génico postranscripcional, inhibición de la traducción o epigenética.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a PNPLA3 descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser bicatenario. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una primera cadena que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169 y una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una primera hebra que comprende la secuencia de bases nitrogenadas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169 y una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende ribonucleótidos en los que la primera hebra tiene uracilo (U) en lugar de timina (T) en una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende (i) una primera hebra que comprende una secuencia de bases nitrogenadas complementaria al sitio en PNPLA3 al que se dirige cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169 y (ii) una segunda hebra. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' del azúcar contiene un halógeno (tal como grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (tal como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una modificación de azúcar de 2'-F y al menos una modificación de azúcar de 2'-OMe. En ciertas realizaciones, dicha al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-F y al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-OMe se disponen siguiendo un patrón alterno durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas a lo largo de una hebra del compuesto de ARNbc. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una o más uniones entre nucleótidos adyacentes que no son una unión de tipo fosfodiéster de origen natural. Los ejemplos de tales uniones incluyen uniones de tipo fosforamida, fosforotioato y fosforoditioato. Los compuestos también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente, según se describe en la Patente de EE. UU. 6,673,661. En otras realizaciones, el compuesto contiene una o dos hebras

bloqueadas, según se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/63364, presentado el 19 de abril de 2000.

En ciertas realizaciones, la primera hebra del compuesto es una hebra guía de ARNip y la segunda hebra del compuesto es una hebra pasajera de ARNip. En ciertas realizaciones, la segunda hebra del compuesto es complementaria respecto a la primera hebra. En ciertas realizaciones, cada hebra del compuesto tiene 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos unidos de longitud. En ciertas realizaciones, la primera o la segunda hebra del compuesto puede comprender un grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a PNPLA3 descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto es monocatenario. En ciertas realizaciones, dicho compuesto es un compuesto de iARN monocatenario (iARNmc). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 bases nitrogenadas contiguas de una cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende la secuencia de bases nitrogenadas de cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende ribonucleótidos en los que hay uracilo (U) en lugar de timina (T) en cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una secuencia de bases nitrogenadas complementaria respecto al sitio de PNPLA3 que actúa como diana para cualquiera de las SEQ ID NO: 17-2169. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' en el azúcar contiene un halógeno (tal como un grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (tal como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos una modificación de azúcar de 2'-F y al menos una modificación de azúcar de 2'-OMe. En ciertas realizaciones, dicha al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-F y al menos una modificación en el azúcar de tipo 2'-OMe se disponen siguiendo un patrón alterno durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 bases nitrogenadas contiguas a lo largo de una hebra del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende una o más uniones entre nucleótidos adyacentes que no son una unión de tipo fosfodiéster de origen natural. Los ejemplos de tales uniones incluyen uniones de tipo fosforamida, fosforotioato y fosforoditioato. Los compuestos también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente, según se describe en la Patente de EE. UU. 6,673,661. En otras realizaciones, el compuesto contiene una hebra bloqueada, tal como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 00/63364, presentado el 19 de abril de 2000. En ciertas realizaciones, el compuesto está constituido por 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos unidos. En ciertas realizaciones, el compuesto puede comprender un grupo conjugado.

CIERTOS MECANISMOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento

comprenden o consisten en oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son capaces de hibridar con un ácido nucleico diana, dando como resultado al menos una actividad antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento afectan de manera selectiva a uno o más ácidos nucleicos diana. Dichos compuestos comprenden una secuencia de bases nitrogenadas que hibrida con uno o más ácidos nucleico diana, dando como resultado una o más actividades antisentido deseadas y no hibrida con uno o más ácidos nucleico no diana o no hibrida con uno o más ácidos nucleico no diana de tal forma que dé como resultado una actividad antisentido no deseada significativa.

En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto descrito en el presente documento a un ácido nucleico diana da como resultado la captación de una proteína que escinde el ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos en el presente documento dan como resultado la escisión mediada por RNasa H del ácido nucleico diana. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la hebra de ARN de un dúplex de ARN:ADN. El ADN en un dúplex de ARN:ADN de este tipo no tiene que ser necesariamente un ADN no modificado. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son lo suficientemente "similares al ADN" como para desencadenar actividad de RNasa H. Además, en ciertas realizaciones, se toleran uno o más nucleósidos que no sean similares al ADN en el gap de un oligómero con huecos.

En ciertas actividades antisentido, los compuestos descritos en el presente documento o una parte del compuesto se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), dando como resultado en última instancia la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos en el presente documento dan como resultado la escisión del ácido nucleico diana mediante Argonaute. Los compuestos que se cargan en el RISC son compuestos de iARN. Los compuestos de iARN pueden ser bicatenarios (ARNip) o monocatenarios (ARNmc).

En ciertas realizaciones, la hibridación de los compuestos descritos en el presente documento a un ácido nucleico diana no da como resultado la captación de una proteína que escinde ese ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones de este tipo, la hibridación del compuesto con el ácido nucleico diana da como resultado la alteración del corte y empalme del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana da como resultado la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico diana y una proteína u otro ácido nucleico. En ciertas realizaciones de este tipo, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana da como resultado la alteración de la traducción del ácido nucleico diana.

Las actividades antisentido se pueden observar directa o indirectamente. En ciertas realizaciones, la observación o detección de una actividad antisentido implica la observación

o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico diana o una proteína codificada por tal ácido nucleico diana, un cambio en la relación de variantes de corte y empalme de un ácido nucleico o proteína, y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

ÁCIDOS NUCLEICOS DIANA, REGIONES DIANA Y SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es una molécula de ARN endógeno. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana codifica una proteína. En ciertas realizaciones de este tipo, el ácido nucleico diana selecciona de un ARNm y un pre-ARNm, incluyendo las regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En ciertas realizaciones, el ARN diana es un ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es un pre-ARNm. En ciertas realizaciones de este tipo, la región diana se encuentra completamente dentro de un intrón. En ciertas realizaciones, la región diana abarca una intersección de intrón/exón. En ciertas realizaciones, la región diana se encuentra al menos en un 50% dentro de un intrón.

Las secuencias de nucleótidos que codifican PNPLA3 incluyen, sin limitación, las siguientes: RefSeq o N.º de referencia de GENBANK NM_025225.2 (incorporada por referencia, desvelada en el presente documento como la SEQ ID NO: 1); N.º de referencia de GENBANK NC_000022.11 truncada de los nucleótidos 43921001 a 43954500 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 2); AK123806.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 3); BQ686328.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 4); BF762711.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 5); DA290491.1 (incorporada por referencia, divulgada en el presente documento como la SEQ ID NO: 6); y las secuencias enumeradas como las SEQ ID NO: 7, 8, 9 y 10.

HIBRIDACIÓN

En algunas realizaciones, la hibridación se produce entre un compuesto divulgado en el presente documento y un ácido nucleico de PNPLA3. El mecanismo de hibridación más habitual implica puentes de hidrógeno (por ejemplo, puentes de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso) entre bases nitrogenadas complementarias de las moléculas de ácido nucleico.

La hibridación puede tener lugar en varias condiciones. Las condiciones de hibridación dependen de la secuencia y vienen determinadas por la naturaleza y la composición de las moléculas de ácido nucleico que se han de hibridar.

Los métodos para determinar si una secuencia se puede hibridar de forma específica con un ácido nucleico diana son muy conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden hibridarse específicamente con un ácido nucleico de PNPLA3.

COMPLEMENTARIEDAD

Se dice que un oligonucleótido es complementario respecto a otro ácido nucleico cuando la secuencia de bases nitrogenadas de tal oligonucleótido o una o más regiones de esta se aparea con la secuencia de bases nitrogenadas de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de esta cuando las dos secuencias de bases nitrogenadas se alinean en direcciones opuestas. Los apareamientos de bases nitrogenadas o las bases nitrogenadas complementarias, como se describen en el presente documento, se limitan a los siguientes pares: adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), y 5-metilcitosina (mC) y guanina (G), a menos que se especifique de otro modo. No es necesario que los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios presenten complementariedad de bases nitrogenadas en cada nucleósido y estos pueden incluir uno o más apareamientos erróneos de bases nitrogenadas. Un oligonucleótido es totalmente complementario o 100% complementario cuando tales oligonucleótidos contienen apareamientos de bases nitrogenadas en cada nucleósido sin ningún apareamiento erróneo de bases nitrogenadas.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden compuestos oligoméricos. Las bases nitrogenadas no complementarias entre un compuesto y un ácido nucleico de PNPLA3 pueden tolerarse, siempre que el compuesto siga siendo capaz de hibridarse específicamente a un ácido nucleico diana. Además, un compuesto puede hibridarse con uno o más segmentos de un ácido nucleico de PNPLA3, de tal forma que los segmentos intermedios o adyacentes no están implicados en el evento de hibridación (por ejemplo, una estructura de bucle, desapareamiento o estructura de horquilla).

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento, o una porción específica de los mismos, son al menos, o hasta, 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % complementarios de un ácido nucleico de PNPLA3, una región diana, segmento diana o porción específica de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento, o una porción específica de los mismos, son de 70 % a 75%, de 75 % a 80 %, de 80 % a 85 %, de 85 % a 90 %, de 90 % a 95 %, de 95 % a 100 % o cualquier número entre medias de estos intervalos, complementarios de un ácido nucleico de PNPLA3, una región diana, segmento diana o porción específica de los mismos. El porcentaje de complementariedad de un compuesto con un ácido nucleico diana puede determinarse usando métodos rutinarias.

Por ejemplo, un compuesto en el que 18 de 20 bases nitrogenadas del compuesto son complementarias a una región diana y que por lo tanto, podrían hibridar específicamente, podrían representar una complementariedad del 90 por ciento. En este

ejemplo, las bases nitrogenadas no complementarias restantes se pueden agrupar o intercalar con bases nitrogenadas complementarias y no tienen por qué ser contiguas unas respecto a otras ni respecto a bases nitrogenadas complementarias. Como tal, un compuesto que tiene 18 bases nitrogenadas de longitud que tiene cuatro bases nitrogenadas no complementarias que están flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico diana tendría una complementariedad general del 77.8% con el ácido nucleico diana. El porcentaje de complementariedad de un compuesto con una región de un ácido nucleico diana se puede determinar de forma rutinaria utilizando programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineamiento local) y los programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang y Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649-656). El porcentaje de homología, así como la identidad o complementariedad de las secuencias se pueden determinar, por ejemplo, con el programa Gap (paquete de análisis de secuencias de Wisconsin, Versión 8 para Unix, Grupo computacional de genética, Parque de investigación de la universidad, Madison Wis.), utilizando los parámetros por defecto, que emplean el algoritmo de Smith y Waterman (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489).

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o porciones específicas de estos, son totalmente complementarios (es decir, una complementariedad del 100%) respecto a un ácido nucleico diana o una porción específica de este. Por ejemplo, un compuesto puede ser completamente complementario a un ácido nucleico de PNPLA3 o una región diana o un segmento diana o una secuencia diana de este. Tal como se usa en el presente documento, "completamente complementario" significa que cada base nitrogenada de un compuesto es complementaria a la base nitrogenada correspondiente de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, un compuesto de 20 bases nitrogenadas será totalmente complementario respecto a una secuencia diana con una longitud de 400 bases nitrogenadas siempre que haya una porción correspondiente de 20 bases nitrogenadas del ácido nucleico diana que sea totalmente complementaria respecto al compuesto. "Totalmente complementario" también se puede usar en referencia a una porción específica del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 bases nitrogenadas de un compuesto de 30 bases nitrogenadas puede ser "totalmente complementaria" respecto a una secuencia diana con una longitud de 400 bases nitrogenadas. La porción de 20 bases nitrogenadas del compuesto de 30 bases nitrogenadas será totalmente complementaria respecto a la secuencia diana si la secuencia diana tiene una porción correspondiente de 20 bases nitrogenadas en la que cada base nitrogenada sea complementaria respecto a la porción de 20 bases nitrogenadas del compuesto. Asimismo, el compuesto entero de 30 bases nitrogenadas puede ser totalmente complementario o no respecto a la secuencia diana, dependiendo de si las 10 bases nitrogenadas restantes del compuesto también son complementarias respecto a la secuencia diana.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden una o más bases nitrogenadas desapareadas en relación con el ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones de este tipo, la actividad antisentido frente a la diana se reduce debido a tal apareamiento erróneo, pero la actividad frente a un componente que no sea diana se reduce en una cantidad mayor. Por tanto, en ciertas realizaciones de este tipo, se mejora la selectividad del compuesto. En ciertas realizaciones, el apareamiento erróneo se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 partiendo del extremo 5' de la región gap. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 partiendo del extremo 3' de la región gap. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4 partiendo del extremo 5' de la región gap. En ciertas realizaciones de este tipo, el apareamiento erróneo se encuentra en la posición 4, 3, 2 o 1 partiendo del extremo 3' de la región gap. En ciertas realizaciones, el apareamiento erróneo se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido que no tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el desapareamiento se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 respecto del extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, el desapareamiento se encuentra en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 respecto del extremo 3' del oligonucleótido.

La ubicación de una base nitrogenada no complementaria puede estar en el extremo 5' o el extremo 3' del compuesto. Como alternativa, la base nitrogenada o las bases nitrogenadas no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto. Cuando hay dos o más bases nitrogenadas no complementarias presentes, estas pueden ser contiguas (es decir, estar unidas) o no contiguas. En una realización, una base nitrogenada no complementaria está situada en el segmento lateral de un oligonucleótido de tipo oligómero con huecos.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que tienen una longitud de, o como máximo de, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 bases nitrogenadas no comprenden más de 4, más de 3, más de 2 o más de 1 base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) respecto al ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico PNPLA3, o una porción específica de este.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que tienen una longitud de, o como máximo de, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 bases nitrogenadas no comprenden más de 6, más de 5, más de 4, más de 3, más de 2 o más de 1 base(s) nitrogenada(s) no complementaria(s) respecto al ácido nucleico diana, tal como un ácido nucleico PNPLA3, o una porción específica de este.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento también incluyen aquellos que son complementarios de una porción de un ácido nucleico diana. El término "porción", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un

número definido de bases nitrogenadas contiguas (es decir, unidas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico diana. Una "porción" también puede referirse a un número definido de bases nitrogenadas contiguas de un compuesto. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 8 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 9 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 10 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 11 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 12 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 13 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 14 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 15 bases nitrogenadas de un segmento diana. En ciertas realizaciones, los compuestos son complementarios respecto a al menos una porción de 16 bases nitrogenadas de un segmento diana. También se contemplan compuestos que son complementarios de al menos una porción de 9, 10, 17, 18, 19, 20 o más bases nitrogenadas de un segmento diana, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

IDENTIDAD

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden tener un porcentaje de identidad definido respecto a una secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO o un compuesto particular representado por un número ION específico o una porción de este. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son oligonucleótidos modificados. Tal como se usa en el presente documento, un compuesto es idéntico a la secuencia divulgada en el presente documento en caso de que tenga la misma capacidad de emparejamiento de bases nitrogenadas. Por ejemplo, un ARN que contenga uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN descrita se consideraría idéntico a la secuencia de ADN, ya que tanto el uracilo como la timidina se aparean con la adenina. También se contemplan versiones acortadas y alargadas de los compuestos que se describen en el presente documento, así como también compuestos que contengan bases no idénticas con relación a los compuestos proporcionados en el presente documento. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes unas respecto a otras o pueden estar dispersadas a lo largo del compuesto. El porcentaje de identidad de un compuesto se calcula de acuerdo con el número de bases que tienen un apareamiento de las bases idéntico con relación a la secuencia con la que se esté

comparando.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o porciones de los mismos, son, o son al menos de, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idénticos a uno o más de los compuestos o las SEQ ID NO, o una porción de los mismos, desvelados en el presente documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticos, o cualquier porcentaje entre dichos valores, a una secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO o compuesto particular representado por un número ION específico, o porción del mismo, en el que los compuestos comprenden un oligonucleótido que tiene una o más bases nitrogenadas desapareadas. En ciertas realizaciones de este tipo, el desapareamiento se encuentra en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 respecto del extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, el desapareamiento se encuentra en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 respecto del extremo 3' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, una porción del compuesto antisentido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 bases nitrogenadas se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, una porción del oligonucleótido se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 bases nitrogenadas se compara con una porción de la misma longitud del ácido nucleico diana.

CIERTOS COMPUESTOS MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en oligonucleótidos que consisten en oligonucleósidos enlazados. Los oligonucleótidos pueden ser oligonucleótidos no modificados (ARN o ADN) o pueden ser oligonucleótidos modificados. Los oligonucleótidos modificados comprenden al menos una modificación en relación con ARN o ADN no modificado (es decir, comprende al menos un nucleósido modificado (que comprende un resto de azúcar modificado y/o una base nitrogenada modificada) y/o al menos una unión internucleosídica modificada).

A. NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS

Los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado o una base nitrogenada modificada o tanto un resto de azúcar modificado y una base nitrogenada modificada.

1. RESTOS DE AZÚCAR MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar son restos de azúcar modificados no bicíclicos. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar bicíclicos o tricíclicos. En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Dichos sustitutos del azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de otros tipos de restos de azúcar modificados.

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar de furanosilo modificados no bicíclicos que comprenden uno o más sustituyentes acíclicos, incluyendo, pero sin limitación, sustituyentes en las posiciones 2', 4' y/o 5'. En ciertas realizaciones, el resto de azúcar de furanosilo es un resto de azúcar de ribosilo. En ciertas realizaciones, uno o más sustituyentes acíclicos de restos de azúcar modificados no bicíclicos están ramificados. Los ejemplos de grupos sustituyentes en la posición 2' adecuados para restos de azúcar no bicíclicos modificados incluyen, sin limitación: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metil") y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes en la posición 2' se seleccionan entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-alcoxi C₁-C₁₀, O-alcoxi sustituido C₁-C₁₀, O-alquilo C₁-C₁₀, O-alquilo sustituido C₁-C₁₀, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N(R_m)-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N(R_m)-alquinilo, O-alquilenil-O-alquilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) o OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino, o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido y los grupos sustituyentes en la posición 2' descritos en Cook *et al.*, documento U.S. 6,531,584; Cook *et al.*, documento U.S. 5,859,221; y Cook *et al.*, documento U.S. 6,005,087. Ciertas realizaciones de estos grupos sustituyentes en la posición 2' pueden estar sustituidas adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo. Los ejemplos de grupos sustituyentes en 4' para restos de azúcar modificados linealmente no bicíclicos incluyen, pero sin limitación, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo y los descritos en Manoharan *et al.*, documento WO 2015/106128. Los ejemplos de grupos sustituyentes en 5' adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, pero sin limitación: 5'-metilo (R o S), 5'-vinilo y 5'-metoxi. En ciertas realizaciones, los azúcares modificados no bicíclicos comprenden más de un sustituyente de azúcar no enlazante, por ejemplo, restos de azúcar de 2'-F-5'-metilo y los restos de azúcar modificados y los nucleósidos modificados descritos en Migawa *et al.*, documento WO 2008/101157 y Rajeev *et al.*, US2013/0203836.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y acetamida N-sustituida

(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido no bicíclico modificado en la posición 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal en la posición 2' seleccionado entre: F, OCH₃ y OCH₂CH₂OCH₃.

Los nucleósidos que comprenden restos de azúcar modificados, tales como restos de azúcar no bicíclicos modificados, se denominan según la posición o posiciones de la sustitución o sustituciones en el resto de azúcar del nucleósido. Por ejemplo, los nucleósidos que comprenden restos de azúcar 2'-sustituidos o 2'-modificados se denominan nucleósidos 2'-sustituidos o nucleósidos 2'-modificados.

Ciertos restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente del azúcar que forma un puente, el cual forma un segundo anillo que da como resultado un resto de azúcar bicíclico. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. En ciertas realizaciones de este tipo, el anillo de furanosa es un anillo de ribosa. Los ejemplos de dichos sustituyentes de azúcar que forman un enlace entre las posiciones 4' y 2' incluyen, pero sin limitación: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (citado como "etilo restringido" o "cEt" cuando se encuentra en la configuración S), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("MOE restringido" o "cMOE") y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, U.S. 7,399,845, Bhat *et al.*, documento U.S. 7,569,686, Swayze *et al.*, documento U.S. 7,741,457 y Swayze *et al.*, documento U.S. 8,022,193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, documento U.S. 8,278,283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Prakash *et al.*, documento U.S. 8,278,425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Allerson *et al.*, documento U.S. 7,696,345 y Allerson *et al.*, documento U.S. 8,124,745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, por ejemplo, Zhou, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos de los mismos (véase, por ejemplo, Seth *et al.*, documento U.S. 8,278,426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R, R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C₁-C₁₂ (véase, por ejemplo, Imanishi *et al.*, documento U.S. 7,427,672).

En ciertas realizaciones, dichos puentes entre las posiciones 4' y 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos unidos seleccionados independientemente entre: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-,

$-\text{Si}(\text{R}_a)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ y $-\text{N}(\text{R}_a)-$;

en donde:

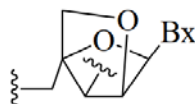
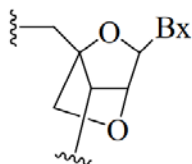
x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

5 cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7 , radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , acilo $(\text{C}(=\text{O})-\text{H})$,
 10 acilo sustituido, CN, sulfonilo $(\text{S}(=\text{O})_2-\text{J}_1)$ o sulfoxilo $(\text{S}(=\text{O})-\text{J}_1)$; y cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, acilo $(\text{C}(=\text{O})-\text{H})$, acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1-C_{12} , aminoalquilo C_1-C_{12} sustituido o un grupo protector.

15 En la técnica se conocen restos de azúcar bicíclicos adicionales, véase, por ejemplo: Freier *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh *et al.*, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379; Elayadi *et al.*, *Curr. Opin. Inven. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum *et al.*, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,053,207, Imanishi *et al.*, documento U.S. 6,268,490, Imanishi *et al.*, documento U.S. 6,770,748, Imanishi *et al.*, documento U.S. RE44,779; Wengel *et al.*,
 20 documento U.S. 6,794,499, Wengel *et al.*, documento U.S. 6,670,461; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,034,133, Wengel *et al.*, documento U.S. 8,080,644; Wengel *et al.*, documento U.S. 8,034,909; Wengel *et al.*, documento U.S. 8,153,365; Wengel *et al.*, documento U.S. 7,572,582; y Ramasamy *et al.*, documento U.S. 6,525,191, Torsten *et al.*, documento WO 2004/106356, Wengel *et al.*, documento WO 1999/014226; Seth *et al.*, documento WO 2007/134181; Seth *et al.*, documento U.S. 7,547,684; Seth *et al.*, documento U.S. 7,666,854; Seth *et al.*, documento U.S. 8,088,746; Seth *et al.*, documento U.S. 7,750,131; Seth *et al.*, documento U.S. 8,030,467; Seth *et al.*, documento U.S. 8,268,980; Seth *et al.*, documento U.S. 8,546,556; Seth *et al.*, documento U.S. 8,530,640; Migawa *et al.*, documento U.S. 9,012,421; Seth *et al.*, documento U.S. 8,501,805; Allerson *et al.*,
 25 documento US2008/0039618; y Migawa *et al.*, documento US2015/0191727.

35 En ciertas realizaciones, los restos de azúcar bicíclicos y los nucleósidos que incorporan tales restos de azúcar bicíclicos se definen además según su configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido de LNA (descrito en el presente documento) puede adoptar la configuración α -L o la configuración β -D.



5

LNA (configuración β -D)
enlace = 4'-CH₂-O-2'

α -L-LNA (configuración α -L)
enlace = 4'-CH₂-O-2'

10

Se han incorporado nucleósidos bicíclicos de tipo α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA en oligonucleótidos que presentaron actividad antisentido (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). En la presente, las descripciones generales de nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando se identifican las posiciones de nucleósidos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) en realizaciones ilustrativas de la presente, estos adoptan la configuración β -D, a menos que se especifique de otro modo.

15

En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados comprenden uno o más sustituyentes del azúcar que no forman ningún puente y uno o más sustituyentes del azúcar que forman un puente (por ejemplo, azúcares 5'-sustituidos y con puente entre las posiciones 4'-2').

20

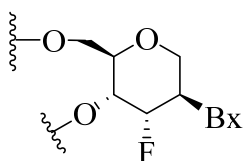
En ciertas realizaciones, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En ciertas realizaciones de este tipo, el átomo de oxígeno del resto de azúcar se reemplaza, por ejemplo, por un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En ciertas realizaciones de este tipo, tales restos de azúcar modificados comprenden además sustituyentes que forman un puente y/o que no forman ningún puente según se ha descrito en el presente documento. Por ejemplo, ciertos sustitutos del azúcar comprenden un átomo de azufre en la posición 4' y una sustitución en la posición 2' (véase, por ejemplo, Bhat *et al.*, documento U.S. 7,875,733 y Bhat *et al.*, documento U.S. 7,939,677) y/o la posición 5'.

25

30

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que contienen un número de átomos distinto de 5. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano ("THP") de seis miembros. Tales tetrahidropiranos pueden estar modificados o sustituidos adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden dichos tetrahidropiranos modificados incluyen, pero sin limitación, ácido nucleico con hexitol ("HNA"), ácido nucleico con anitol ("ANA"), ácido nucleico con manitol ("MNA") (véase, por ejemplo, Leumann, C.J. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), fluoro HNA:

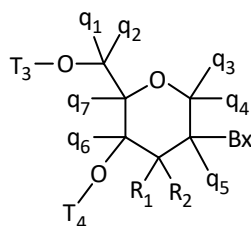
35



F-HNA

("F-HNA", véase, por ejemplo, Swayze *et al.*, documento U.S. 8,088,904; Swayze *et*

al., documento U.S. 8,440,803; y Swayze *et al.*, documento U.S. 9,005,906) F-HNA también puede denominarse F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano y nucleósidos que comprenden compuestos de THP modificados adicionales que tienen la fórmula:



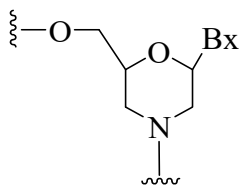
en donde, independientemente, para cada uno de dichos nucleósidos de THP modificados:

Bx es un resto de base nitrogenada;

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo conector internucleosídico que une el nucleósido de THP modificado al resto de un oligonucleótido o uno de T₃ y T₄ es un grupo conector internucleosídico que une el nucleósido de THP al resto de un oligonucleótido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conector conjugado o un grupo terminal 5' o 3'; q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, en donde X es O, S o NJ₁ y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados, en donde q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas realizaciones, al menos uno de los grupos q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ no es H. En ciertas realizaciones, al menos uno de los grupos q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados, donde uno de los grupos R₁ y R₂ es F. En ciertas realizaciones, R₁ es F y R₂ es H, en ciertas realizaciones, R₁ es metoxi y R₂ es H, y en ciertas realizaciones, R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que contienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han comunicado nucleósidos que comprenden restos de azúcar de morfolino y su uso en oligonucleótidos (véase, por ejemplo, Braasch *et al.*, *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 y Summerton *et al.*, documento U.S. 5,698,685; Summerton *et al.*, documento U.S. 5,166,315; Summerton *et al.*, documento U.S. 5,185,444; y Summerton *et al.*, documento U.S. 5,034,506). El término "morfolino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituto de azúcar que presenta la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, los morfolinos se pueden modificar, por ejemplo, añadiendo o alterando diversos grupos sustituyentes de la estructura de morfolino anterior. Dichos sustitutos del azúcar se citan en el presente documento como "morfolinos modificados".

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden restos acíclicos. Los ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden dichos sustitutos de azúcar acíclicos incluyen, pero sin limitación: ácido nucleico peptídico ("PNA"), ácido nucleico butílico acíclico (véase, por ejemplo, Kumar *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865) y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en Manoharan *et al.*, documento US2013/130378.

En la técnica se conocen muchos otros sistemas de anillo que son sustitutos de azúcar y azúcares bicíclicos y tricíclicos que se pueden utilizar en los nucleósidos modificados.

2. BASES NITROGENADAS MODIFICADAS

Las modificaciones o sustituciones de las bases nitrogenadas (o bases) se diferencian estructuralmente de las bases nitrogenadas no modificadas sintéticas o de origen natural, a pesar de que son intercambiables funcionalmente con estas. Tanto las bases nitrogenadas naturales como las modificadas son capaces de participar en puentes de hidrógeno. Tales modificaciones de las bases nitrogenadas pueden conferir estabilidad frente a nucleasas, afinidad de unión o algunas otras propiedades biológicas beneficiosas a los compuestos antisentido.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una base nitrogenada no modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden ninguna base nitrogenada, denominados nucleósidos abásicos.

En ciertas realizaciones, las bases nitrogenadas modificadas se seleccionan entre: pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquínilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En ciertas realizaciones, las bases nitrogenadas modificadas se seleccionan entre: 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetilcitosina, 5-metilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil ($C\equiv C-CH_3$) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino,

8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras purinas sustituidas en 8, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, 3-desazaguanina, 3-desazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. Otras bases nitrogenadas modificadas incluyen pirimidinas tricíclicas, tales como 1,3-diazafenoxazin-2-ona, 1,3-diazafenotiazin-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazin-2-ona (G-clamp). Las bases nitrogenadas modificadas también pueden incluir aquellas en las que la base purínica o pirimidínica se ha reemplazado con otros heterociclos, por ejemplo, 7-desazaadenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Las bases nitrogenadas adicionales incluyen aquellas divulgadas en Merigan *et al.*, documento U.S. 3,687,808, aquellas divulgadas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, Edición internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; y aquellos divulgados en los capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

Las publicaciones que enseñan la preparación de algunas de las bases nitrogenadas modificadas anteriormente indicadas, así como otras bases nitrogenadas modificadas incluyen, sin limitación, Manoharan *et al.*, documento US2003/0158403, Manoharan *et al.*, documento US2003/0175906; Dinh *et al.*, documento U.S. 4,845,205; Spielvogel *et al.*, documento U.S. 5,130,302; Rogers *et al.*, documento U.S. 5,134,066; Bischofberger *et al.*, documento U.S. 5,175,273; Urdea *et al.*, documento U.S. 5,367,066; Benner *et al.*, documento U.S. 5,432,272; Matteucci *et al.*, documento U.S. 5,434,257; Gmeiner *et al.*, documento U.S. 5,457,187; Cook *et al.*, documento U.S. 5,459,255; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,484,908; Matteucci *et al.*, documento U.S. 5,502,177; Hawkins *et al.*, documento U.S. 5,525,711; Haralambidis *et al.*, documento U.S. 5,552,540; Cook *et al.*, documento U.S. 5,587,469; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,594,121; Switzer *et al.*, documento U.S. 5,596,091; Cook *et al.*, documento U.S. 5,614,617; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,645,985; Cook *et al.*, documento U.S. 5,681,941; Cook *et al.*, documento U.S. 5,811,534; Cook *et al.*, documento U.S. 5,750,692; Cook *et al.*, documento U.S. 5,948,903; Cook *et al.*, documento U.S. 5,587,470; Cook *et al.*, documento U.S. 5,457,191; Matteucci *et al.*, documento U.S. 5,763,588; Froehler *et al.*, documento U.S. 5,830,653; Cook *et al.*, documento U.S. 5,808,027; Cook *et al.*, documento U.S. 6,166,199; y Matteucci *et al.*, documento U.S. 6,005,096.

En ciertas realizaciones, los compuestos dirigidos a un ácido nucleico de PNPLA3 comprenden una o más bases nitrogenadas modificadas. En ciertas realizaciones, la base nitrogenada modificada es 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, cada citosina es una

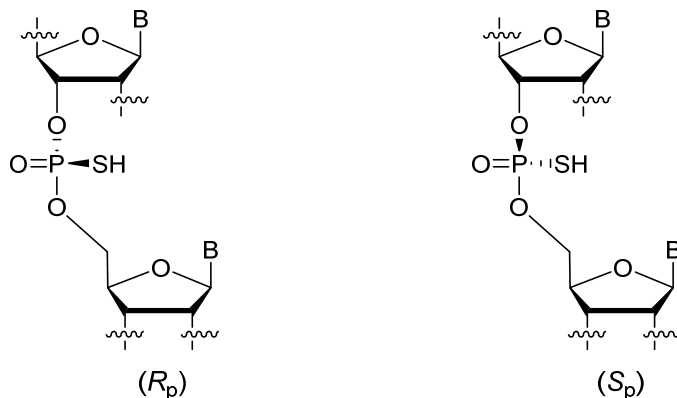
5-metilcitosina.

UNIONES INTERNUCLEOSÍDICAS MODIFICADAS

La unión internucleosídica de origen natural del ARN y ADN es una unión de tipo fosfodiéster de 3' a 5'. En ciertas realizaciones, se seleccionan con frecuencia compuestos descritos en el presente documento que tienen una o más uniones internucleosídicas modificadas, es decir, de origen no natural, en lugar de compuestos que tienen uniones internucleosídicas de origen natural debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular potenciada, afinidad potenciada por ácidos nucleicos diana y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas.

Las uniones internucleosídicas representativas que tienen un centro quiral incluyen, pero sin limitación, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que comprenden uniones internucleosídicas que tienen un centro quiral pueden prepararse como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden uniones internucleosídicas estereoaleatorias o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden uniones de tipo fosforotioato en configuraciones estereoquímicas particulares. En ciertas realizaciones, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato, en donde la totalidad de las uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato son estereoaleatorias. Dichos oligonucleótidos modificados pueden generarse usando métodos sintéticos que dan como resultado la selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada unión de tipo fosforotioato. Sin embargo, como entenderán bien los expertos en la materia, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En ciertas realizaciones, las poblaciones de oligonucleótidos modificados están enriquecidas respecto de oligonucleótidos modificados que comprenden una o más uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato en una configuración estereoquímica particular seleccionada de manera independiente. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 65 % de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 70% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 80% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 90% de las moléculas en la población. En ciertas realizaciones, la configuración particular de la unión de tipo fosforotioato particular está presente en al menos 99% de las moléculas en la población. Dichas poblaciones quiralmente enriquecidas de oligonucleótidos modificados pueden generarse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Oka *et al.*, *JACS* 125, 8307 (2003), Wan *et al. Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) y el documento WO 2017/015555. En ciertas realizaciones, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida respecto de

oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Sp). En ciertas realizaciones, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida respecto de oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato en la configuración (Rp). En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados que comprenden fosforotioatos (Rp) y/o (Sp) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "B" indica una base nitrogenada:



A menos que se indique de otro modo, las uniones internucleosídicas quirales de oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento pueden ser estereoealeatorias o encontrarse en una configuración estereoquímica particular.

En ciertas realizaciones, los compuestos dirigidos a un ácido nucleico de PNPLA3 comprenden uno o más uniones internucleosídicas modificadas. En ciertas realizaciones, las uniones internucleosídicas modificadas son uniones de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión internucleosídica de un compuesto antisentido es una unión internucleosídica de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. Los oligonucleótidos con uniones internucleosídicas modificadas incluyen uniones internucleosídicas que conservan un átomo de fósforo, así como también uniones internucleosídicas que no contienen ningún átomo de fósforo. Las uniones internucleosídicas que contienen fósforo representativas incluyen, sin carácter limitante, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos. Los métodos para preparar uniones que contengan fósforo y que no contengan fósforo son de uso común.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de los oligonucleótidos modificados se pueden unir entre sí utilizando cualquier unión internucleosídica. Las dos clases principales de grupos de unión internucleosídica se definen según la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Las uniones internucleosídicas que contienen fósforo representativas incluyen, pero sin limitación, fosfatos, que contienen un enlace de fosfodiéster ("P=O") (también denominados uniones de origen natural o no modificadas), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos ("P=S") y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos de unión internucleosídica que no contienen fósforo representativos incluyen, pero sin limitación,

metilenmetilimino ($-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2$), tiodiéster, tionocarbamato ($-\text{O-C(=O)(NH)-S-}$); siloxano ($-\text{O-SiH}_2\text{-O-}$); y N,N'-dimetilhidrazina ($-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-}$). Las uniones internucleosídicas modificadas, en comparación con las uniones de tipo fosfato de origen natural, se pueden utilizar para alterar, habitualmente incrementar, la resistencia frente a nucleasas del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, se pueden preparar uniones internucleosídicas que contengan un átomo quiral como una mezcla racémica o como enantiómeros por separado. Las uniones internucleosídicas quirales representativas incluyen, pero sin limitación, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los métodos para preparar uniones internucleosídicas que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

Las uniones internucleosídicas neutras incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI ($3'\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-O-5'}$), amida-3 ($3'\text{-CH}_2\text{-C(=O)-N(H)-5'}$), amida-4 ($3'\text{-CH}_2\text{-N(H)-C(=O)-5'}$), formacetal ($3'\text{-O-CH}_2\text{-O-5'}$), metoxipropilo y tioformacetal ($3'\text{-S-CH}_2\text{-O-5'}$). Otras uniones internucleosídicas neutras incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (véase, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otras uniones internucleosídicas neutras incluyen uniones no iónicas que comprenden partes de componentes N, O, S y CH_2 mixtos.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uniones internucleosídicas modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o una región de este siguiendo un patrón definido o un motivo de uniones internucleosídicas modificado. En ciertas realizaciones, las uniones internucleosídicas se disponen siguiendo un motivo de tipo gap. En las realizaciones de este tipo, las uniones internucleosídicas en cada una de las dos regiones laterales son diferentes de las uniones internucleosídicas en la región gap. En ciertas realizaciones, las uniones internucleosídicas en las regiones laterales son de fosfodiéster y las uniones internucleosídicas en la región gap son de fosforotioato. El motivo de los nucleósidos se selecciona de forma independiente, de modo que dichos oligonucleótidos que tienen un motivo de unión internucleosídica de tipo gap pueden tener o no un motivo de nucleósidos de tipo gap y, si tienen un motivo de nucleósidos de tipo gap, las longitudes de las regiones laterales y la región gap pueden ser iguales o no.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región que contiene un motivo alterno de uniones internucleosídicas. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región de uniones internucleosídicas modificadas uniformemente. En ciertas realizaciones de este tipo, el oligonucleótido comprende una región que está unida uniformemente mediante uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está unido uniformemente mediante fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada unión internucleosídica del oligonucleótido se selecciona entre fosfodiéster y fosforotioato. En ciertas realizaciones,

cada unión internucleosídica del oligonucleótido se selecciona entre fosfodiéster y fosforotioato, y al menos una unión internucleosídica es de tipo fosforotioato.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 6 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 8 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 10 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 6 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 8 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 10 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 12 uniones internucleosídicas de tipo fosforotioato consecutivas. En ciertas realizaciones de este tipo, al menos un bloque de este tipo está situado en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones de este tipo, al menos un bloque de este tipo está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una o más uniones de metilfosfonato. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de nucleósidos de oligómero con huecos comprenden un motivo de uniones que comprende todas las uniones de fosforotioato excepto una o dos uniones de metilfosfonato. En ciertas realizaciones, una unión de metilfosfonato se encuentra en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de nucleósidos de oligómero con huecos.

En ciertas realizaciones, resulta deseable disponer el número de uniones internucleosídicas de fosforotioato y uniones internucleosídicas de fosfodiéster de modo que se mantenga la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable disponer el número y la posición de uniones internucleosídicas de fosforotioato y el número y la posición de uniones internucleosídicas de fosfodiéster de modo que se mantenga la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, el número de uniones internucleosídicas de fosforotioato se puede reducir y el número de uniones internucleosídicas de fosfodiéster se puede incrementar. En ciertas realizaciones, el número de uniones internucleosídicas de fosforotioato se puede reducir y el número de uniones internucleosídicas de fosfodiéster se puede incrementar, manteniendo aún al mismo tiempo la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable reducir el número de uniones internucleosídicas de fosforotioato conservando al mismo tiempo la resistencia a nucleasas. En ciertas realizaciones, resulta deseable incrementar el número de uniones internucleosídicas de fosfodiéster conservando al mismo tiempo la resistencia a nucleasas.

3. CIERTOS MOTIVOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento

comprenden oligonucleótidos. Los oligonucleótidos pueden tener un motivo, por ejemplo, un patrón de restos de azúcar, bases nitrogenadas y/o uniones internucleosídicas modificados y/o no modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden una o más uniones internucleosídicas modificadas. En dichas realizaciones, los restos de azúcar, bases nitrogenadas y/o uniones internucleosídicas modificados, no modificados y modificados de forma diferente de un oligonucleótido modificado definen un patrón o motivo. En ciertas realizaciones, los patrones de restos de azúcar, bases nitrogenadas y uniones internucleosídicas son cada uno de ellos independiente de los demás. Por tanto, un oligonucleótido modificado se puede describir según su motivo de azúcares, motivo de bases nitrogenadas y/o motivo de uniones internucleosídicas (el motivo de bases nitrogenadas, como se utiliza en el presente documento, describe las modificaciones en las bases nitrogenadas independientes de la secuencia de bases nitrogenadas).

A. CIERTOS MOTIVOS DE AZÚCAR

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos de azúcar modificados y/o restos de azúcar no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este siguiendo un patrón definido o un motivo de azúcares. En ciertos casos, dichos motivos de azúcares incluyen, pero sin limitación, cualquiera de las modificaciones del azúcar analizadas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de oligómero con huecos, que comprende dos regiones externas o "segmentos laterales" y una región central o interna o "hueco". Las tres regiones de un motivo de oligómero con huecos (el segmento lateral 5', el hueco y el segmento lateral 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en donde al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada uno de los segmentos laterales difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco. Concretamente, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada segmento lateral que están más cercanos al hueco (el nucleósido más próximo a la posición 3' del segmento lateral 5' y el nucleósido más próximo a la posición 5' del segmento lateral 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos del hueco adyacentes, definiendo de este modo el límite entre los segmentos laterales y el hueco (es decir, la intersección segmento lateral/hueco). En ciertas realizaciones, los restos de azúcar dentro del hueco son iguales entre sí. En ciertas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto de azúcar que difiere del resto de azúcar de uno o más nucleósidos diferentes del hueco. En ciertas

realizaciones, los motivos de azúcares de los dos segmentos laterales son iguales entre sí (oligómero con huecos simétrico). En ciertas realizaciones, el motivo de azúcares del segmento lateral 5' difiere del motivo de azúcares del segmento lateral 3' (oligómero con huecos asimétrico).

5 En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 1-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 2-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los segmentos laterales de un oligómero con huecos comprenden 3-5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de un oligómero con huecos son todos nucleósidos
10 modificados.

En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 7-12 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 7-10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 8-10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un oligómero con huecos comprende 10
15 nucleósidos. En ciertas realizaciones, cada nucleósido del hueco de un oligómero con huecos es un 2'-desoxinucleósido no modificado.

En ciertas realizaciones, el oligómero con huecos es un oligómero con huecos desoxi. En tales realizaciones, los nucleósidos de la parte del oligómero con huecos de cada intersección segmento lateral/hueco son 2'-desoxinucleósidos no modificados y los
20 nucleósidos de las partes de los segmentos laterales de cada intersección segmento lateral/hueco son nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones de este tipo, cada nucleósido del hueco es un 2'-desoxinucleósido no modificado. En ciertas realizaciones de este tipo, cada nucleósido de cada segmento lateral es un nucleósido modificado.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido de la región comprende un resto de
25 azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o están constituidos por una región que tiene un resto de azúcar totalmente modificado, donde cada nucleósido dentro de la región totalmente modificada comprende el mismo resto de azúcar modificado, al cual se hace referencia en el presente documento como un motivo de azúcares uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido totalmente modificado es un oligonucleótido uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, cada
30 nucleósido de un uniformemente modificado comprende la misma modificación 2'.

B. CIERTOS MOTIVOS DE BASES NITROGENADAS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden bases nitrogenadas modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido

o una región de este siguiendo un motivo o patrón definido. En ciertas realizaciones, cada base nitrogenada está modificada. En ciertas realizaciones, ninguna de las bases nitrogenadas está modificada. En ciertas realizaciones, cada purina o cada pirimidina está modificada. En ciertas realizaciones, cada adenina está modificada. En ciertas realizaciones, cada guanina está modificada. En ciertas realizaciones, cada timina está modificada. En ciertas realizaciones, cada uracilo está modificado. En ciertas realizaciones, cada citosina está modificada. En ciertas realizaciones, algunas de las bases nitrogenadas de tipo citosina o todas ellas en un oligonucleótido modificado son 5-metilcitosinas.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden un bloque de bases nitrogenadas modificadas. En ciertas realizaciones de este tipo, el bloque está situado en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está situado como máximo a 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de oligómero con huecos comprenden un nucleósido que comprende una base nitrogenada modificada. En ciertas realizaciones de este tipo, un nucleósido que comprende una base nitrogenada modificada está situado en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de oligómero con huecos. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto de azúcar de dicho nucleósido es un resto de 2'-desoxiribosilo. En ciertas realizaciones, la base nitrogenada modificada se selecciona entre: una 2-tiopirimidina y una 5-propinopirimidina.

C. CIERTOS MOTIVOS DE UNIONES INTERNUCLEOSÍDICAS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uniones internucleosídicas modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o una región del mismo siguiendo un motivo o patrón definido. En ciertas realizaciones, esencialmente cada grupo de unión internucleosídica es una unión internucleosídica de fosfato ($P=O$). En ciertas realizaciones, cada grupo de unión internucleosídica de un oligonucleótido modificado es un fosforotioato ($P=S$). En ciertas realizaciones, cada grupo de unión internucleosídica de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente entre una unión internucleosídica de tipo fosforotioato y fosfato. En ciertas realizaciones, el motivo de azúcares de un oligonucleótido modificado es un oligómero con huecos y las uniones internucleosídicas dentro del hueco están todas ellas modificadas. En ciertas realizaciones de este tipo, algunas de las uniones internucleosídicas o todas ellas en los segmentos laterales son uniones de fosfato no modificadas. En ciertas realizaciones, las uniones internucleosídicas terminales están modificadas. En ciertas realizaciones, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un oligómero con huecos y el motivo de unión internucleosídica comprende al menos una unión internucleosídica de fosfodiéster en al menos un segmento lateral, en donde la al menos una

unión de fosfodiéster no es una unión internucleosídica terminal y las demás uniones internucleosídicas son uniones internucleosídicas de fosforotioato. En ciertas realizaciones de este tipo, todas las uniones de fosforotioato son estereoaleatorias. En ciertas realizaciones, todas las uniones de fosforotioato en los segmentos laterales son fosforotioatos (Sp) y el hueco comprende al menos un motivo Sp, Sp, Rp. En ciertas realizaciones, las poblaciones de oligonucleótidos modificados están enriquecidas con respecto a oligonucleótidos modificados que comprenden dichos motivos de unión internucleosídica.

4. CIENTOS OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados. En ciertas realizaciones, las modificaciones anteriores (azúcar, base nitrogenada, unión internucleosídica) se incorporan en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados se caracterizan por su modificación, motivos y longitudes globales. En ciertas realizaciones, tales parámetros son independientes entre sí. Por lo tanto, a menos que se indique de otro modo, cada unión internucleosídica de un oligonucleótido que tenga un motivo de azúcar de oligómero con huecos puede estar modificada o no modificada y puede seguir o no el patrón de modificación del oligómero con huecos de las modificaciones de los azúcares. Por ejemplo, las uniones internucleosídicas dentro de las regiones laterales de un azúcar de oligómero con huecos pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes con respecto a las uniones internucleosídicas de la región del hueco del motivo de azúcar. Del mismo modo, dichos oligonucleótidos de oligómero con huecos pueden comprender una o más bases nitrogenadas modificadas independientes del patrón de oligómero con huecos de las modificaciones de azúcares. Asimismo, en ciertos casos, un oligonucleótido se describe mediante una longitud o un intervalo general y por longitudes o intervalos de longitud de dos o más regiones (por ejemplo, regiones de nucleósidos que tiene modificaciones de azúcares específicas). En dichas circunstancias, puede ser posible seleccionar números para cada intervalo que dan como resultado un oligonucleótido que tenga una longitud general que quede fuera del intervalo especificado. En dichas circunstancias, han de cumplirse ambos elementos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado consiste en 15-20 nucleósidos unidos y tiene un motivo de azúcar que consiste en tres regiones, A, B y C, en donde la región A consiste en 2-6 nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar modificado especificado, la región B consiste en 6-10 nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar especificado y la región C consiste en 2-6 nucleósidos unidos que tienen un motivo de azúcar modificado especificado. Dichas realizaciones no incluyen oligonucleótidos modificados, donde A y C consisten cada uno en 6 nucleósidos unidos y B consiste en 10 nucleósidos unidos (incluso aunque estos números de nucleósidos se permiten entre los requisitos para A, B y C) debido a que la longitud general de dicho oligonucleótido será de 22, lo que supera el límite superior

de la longitud general del oligonucleótido modificado (20). En el presente documento, si una descripción de un oligonucleótido no se pronuncia acerca de uno o más parámetros, dichos parámetros no están limitados. Por tanto, un oligonucleótido modificado, que se ha descrito únicamente que tiene un motivo de oligómero con huecos de azúcar sin ninguna descripción adicional, podrá tener cualquier longitud, motivo de uniones internucleosídicas y motivo de bases nitrogenadas. A menos que se indique de otro modo, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de bases nitrogenadas.

CIERTOS COMPUESTOS CONJUGADOS

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido (modificado o no modificado) y, opcionalmente, uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales. Los grupos conjugados consisten en uno o más restos conjugados y un conector conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido. Los grupos conjugados se pueden enlazar a cualquiera de los extremos o a ambos extremos de un oligonucleótido y/o a cualquier posición interna. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados a la posición 2' de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados que están enlazados a cualquiera de los extremos o ambos extremos de un oligonucleótido son grupos terminales. En ciertas realizaciones de este tipo, los grupos conjugados o grupos terminales están enlazados al extremo 3' y/o 5' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones de este tipo, los grupos conjugados (o grupos terminales) están enlazados al extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados cerca del extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados (o grupos terminales) están enlazados al extremo 5' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están enlazados cerca del extremo 5' de los oligonucleótidos.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido de un compuesto tiene una secuencia de bases nitrogenadas que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios de un ARN mensajero (ARNm). En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios de un pre-ARNm. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios de un transcrito con sentido.

Los ejemplos de grupos terminales incluyen, sin carácter limitante, grupos conjugados, grupos bloqueadores, restos de tipo fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no modificados, y dos o más nucleósidos que están independientemente modificados o no modificados.

A. CIERTOS GRUPOS CONJUGADOS

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos están unidos covalentemente a uno o más grupos conjugados. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido unido, incluyendo, pero sin limitación,

farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, captación celular, carga y aclaramiento. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados confieren una propiedad nueva al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que hacen posible la detección del oligonucleótido.

Se han descrito con anterioridad ciertos grupos conjugados y restos conjugados, por ejemplo: restos de colesterol (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritilol (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, restos de do-decan-diol o de undecilo (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietil-amonio (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) o adamantano acético, un resto de palmitilo (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, *i*, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina *et al.*, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 y Nishina *et al.*, *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) o un agrupamiento de GalNAc (por ejemplo, documento WO2014/179620).

1. RESTOS CONJUGADOS

Los restos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos (por ejemplo, GalNAc), restos de vitaminas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y tintes.

En ciertas realizaciones, un resto conjugado comprende una sustancia farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indometicina, un barbitúrico, una cefalosporina, una sulfamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

2. CONECTORES CONJUGADOS

Los restos conjugados están unidos a los oligonucleótidos a través de conectores conjugados. En ciertos compuestos, un grupo conjugado es un enlace químico sencillo (es decir, el resto conjugado está unido a un oligonucleótido a través de un conector conjugado mediante un enlace sencillo). En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende

una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades de repetición tales como unidades de etilenglicol, nucleósidos o aminoácidos.

En ciertas realizaciones, un conector conjugado comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamina. En ciertas realizaciones de este tipo, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo y amida. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende al menos un resto de fósforo. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En ciertas realizaciones, el conector conjugado incluye al menos un grupo de unión neutro.

En ciertas realizaciones, los conectores conjugados, incluyendo los conectores conjugados descritos anteriormente, son restos conectores bifuncionales, por ejemplo, los conocidos en la técnica por ser útiles para unir grupos conjugados a compuestos originales, tales como los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento. En general, un resto de unión bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para que se una a un sitio particular de un compuesto y el otro se selecciona para que se una a un grupo conjugado. Algunos ejemplos de grupos funcionales utilizados en un resto de unión bifuncional incluyen, pero sin limitación, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En ciertas realizaciones, los restos de unión bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados entre amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alqueno y alquino.

Los ejemplos de conectores conjugados incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(*N*-maleimidometil)ciclohexan-1-carboxilato de succinimido (SMCC) y ácido 6-aminoheptanoico (AHX o AHA). Otros conectores conjugados incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde una lista no limitante de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

En ciertas realizaciones, los conectores conjugados comprenden 1-10 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, dichos nucleósidos conectores son nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, dichos nucleósidos conectores comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los nucleósidos conectores están sin modificar. En ciertas realizaciones, los nucleósidos conectores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada entre una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un nucleósido seleccionado entre uracilo, timina, citosina, 4-*N*-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-*N*-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-*N*-benzoiladenina, guanina y 2-*N*-isobutirilguanina.

Normalmente es deseable que los nucleósidos conectores se escindan del compuesto después de que este alcance un tejido diana. En consecuencia, los nucleósidos conectores están normalmente unidos entre sí y al resto del compuesto mediante enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

En el presente documento, los nucleósidos conectores no se consideran parte del oligonucleótido. En consecuencia, en realizaciones en las que un compuesto comprende un oligonucleótido que consiste en un número o intervalo especificado de nucleósidos unidos y/o un porcentaje especificado de complementariedad con respecto a un ácido nucleico de referencia y el compuesto también comprende un grupo conjugado que comprende un conector conjugado que comprende nucleósidos conectores, los nucleósidos conectores no se tienen en cuenta para la longitud del oligonucleótido y no se usan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con respecto al ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto puede comprender (1) un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y (2) un grupo conjugado que comprende 1-10 nucleósidos conectores que son contiguos a los nucleósidos del oligonucleótido modificado. El número total de nucleósidos contiguos unidos en dicho compuesto es mayor de 30. Como alternativa, un compuesto puede comprender un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y ningún grupo conjugado. El número total de nucleósidos contiguos unidos en dicho compuesto no es mayor de 30. A menos que se indique de otro modo, los conectores conjugados comprenden no más de 10 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 5 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 3 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 2 nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones, los conjugados conectores comprenden no más de 1 nucleósido conector.

En ciertas realizaciones, es deseable que un grupo conjugado se escinda del oligonucleótido. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, los compuestos que comprenden un resto conjugado particular son captados mejor por un tipo celular concreto, pero una vez que se ha captado el compuesto, es deseable que el grupo conjugado se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado u original. Por tanto, ciertos conjugados pueden comprender uno o más restos escindibles, normalmente dentro del conector conjugado. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un enlace escindible. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un grupo de átomos que comprende al menos un enlace escindible. En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tiene uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, un resto escindible se escinde selectivamente dentro de una célula o compartimento subcelular tal como un lisosoma. En ciertas realizaciones, un resto escindible es escindido selectivamente por enzimas endógenas tales como nucleasas.

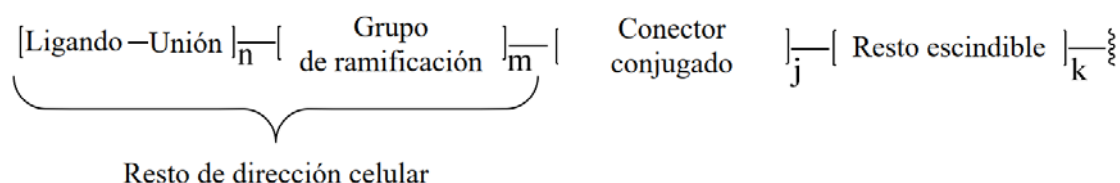
En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, un

éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster fosfato, un carbamato o un disulfuro. En ciertas realizaciones, un enlace escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En ciertas realizaciones, el resto escindible es una unión de tipo fosfato entre un oligonucleótido y un resto conjugado o grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, un resto escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos conectores. En ciertas realizaciones de este tipo, se unen uno o más nucleósidos conectores entre sí y/o al resto del compuesto mediante enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster no modificados. En ciertas realizaciones, un resto escindible es un 2'-desoxinucleósido que está unido al nucleósido 3' o 5'-terminal de un oligonucleótido mediante una unión internucleosídica de fosfato y está unido covalentemente al resto del conector conjugado o resto conjugado mediante una unión de fosfato o fosforotioato. En ciertas realizaciones de este tipo, el resto escindible es 2'-desoxiadenosina.

3. *Ciertos restos conjugados que tienen como diana una célula*

En ciertas realizaciones, un grupo conjugado comprende un resto conjugado que tiene como diana una célula. En ciertas realizaciones, un grupo conjugado tiene la fórmula general:



en donde n es de 1 a aproximadamente 3, m es 0 cuando n es 1, m es 1 cuando n es 2 o superior, j es 1 o 0 y k es 1 o 0.

En ciertas realizaciones, n es 1, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 1, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 1, j es 1 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 1 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 1 y k es 1.

En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden restos que tienen una célula como diana, los cuales tienen al menos un ligando anclado. En ciertas realizaciones, los restos que tienen una célula como diana comprenden dos ligandos anclados unidos covalentemente a un grupo de ramificación. En ciertas realizaciones, los restos que tienen una célula como diana comprenden tres ligandos anclados unidos covalentemente a un grupo de ramificación.

En ciertas realizaciones, el resto de dirección celular comprende un grupo de ramificación que comprende uno o más grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamina. En ciertas realizaciones, el

grupo de ramificación comprende un grupo alifático ramificado que comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamina. En ciertas realizaciones de este tipo, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas realizaciones de este tipo, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo, amino y éter. En ciertas realizaciones de este tipo, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados entre grupos alquilo y éter. En ciertas realizaciones, el grupo de ramificación comprende un sistema anular mono- o policíclico.

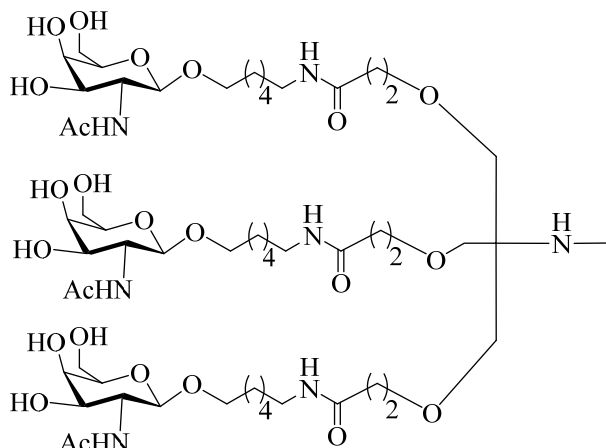
En ciertas realizaciones, cada anclaje de un resto que tiene una célula como diana comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida, fosfodiéster y polietilenglicol, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida y polietilenglicol, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, fosfodiéster, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, amino y oxo, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo y oxo, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo y fosfodiéster, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende al menos un grupo de unión de fósforo o un grupo de unión neutro. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende una cadena de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende una cadena de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende aproximadamente 10 átomos de longitud de cadena.

En ciertas realizaciones, cada ligando de un resto que tiene una célula como diana presenta afinidad por al menos un tipo de receptor en una célula diana. En ciertas realizaciones, cada ligando presenta afinidad por al menos un tipo de receptor en la superficie de una célula hepática de mamífero. En ciertas realizaciones, cada ligando presenta afinidad por el receptor hepático de asialoglicoproteínas (ASGP-R). En ciertas realizaciones, cada ligando es un carbohidrato. En ciertas realizaciones, cada ligando se selecciona independientemente entre galactosa, *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), manosa, glucosa, glucosamina y fucosa. En ciertas realizaciones, cada ligando es *N*-acetilgalactosamina (GalNAc). En ciertas realizaciones, el resto que tiene una célula como diana comprende 3 ligandos GalNAc. En ciertas realizaciones, el resto que tiene una

célula como diana comprende 2 ligandos GalNAc. En ciertas realizaciones, el resto que tiene una célula como diana comprende 1 ligando GalNAc.

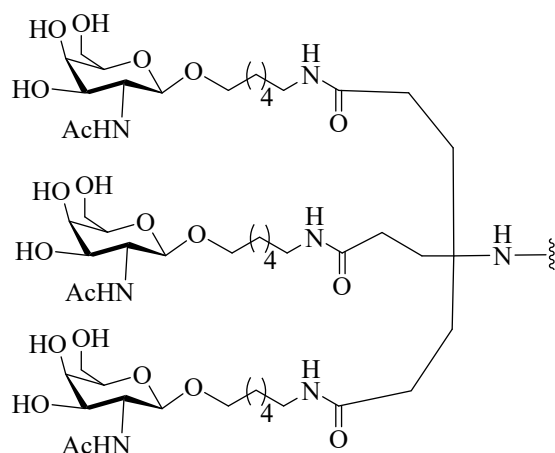
En ciertas realizaciones, cada ligando de un resto que tiene una célula como diana es un carbohidrato, derivado de carbohidrato, carbohidrato modificado, polisacárido, polisacárido modificado o derivado de polisacárido. En ciertas realizaciones de este tipo, el grupo conjugado comprende una agrupación de tipo carbohidrato (véase, por ejemplo, Maier *et al.*, "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, o Rensen *et al.*, "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad). En ciertas realizaciones de este tipo, cada ligando es un aminoazúcar o un tioazúcar. Por ejemplo, los aminoazúcares se pueden seleccionar entre una serie de compuestos conocidos en la técnica tales como el ácido siálico, α -D-galactosamina, ácido β -murámico, 2-desoxi-2-metilamino-L-glucopiranos, 4,6-didesoxi-4-formamido-2,3-di-O-metil-D-manopiranos, 2-desoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranos y *N*-sulfo-D-glucosamina, y ácido *N*-glicolil- α -neuramínico. Por ejemplo, los tioazúcares se pueden seleccionar entre 5-tio- β -D-glucopiranos, 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido metílico, 4-tio- β -D-galactopiranos y 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-desoxi-1,5-ditio- α -D-*gluco*-heptopiranosido etílico.

En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden un resto que tiene una

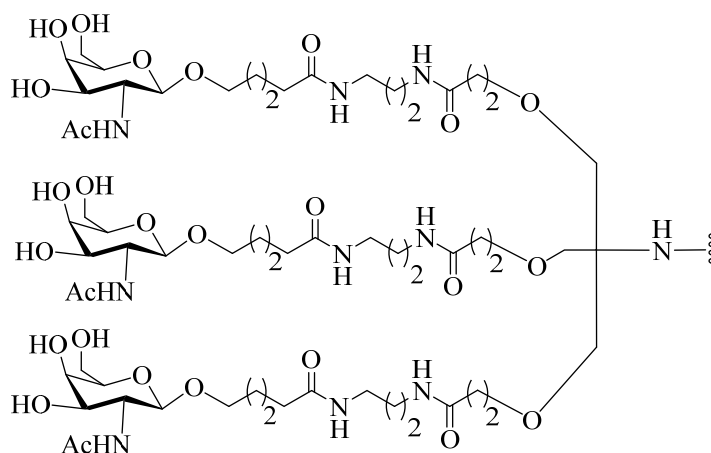


célula como diana de fórmula:

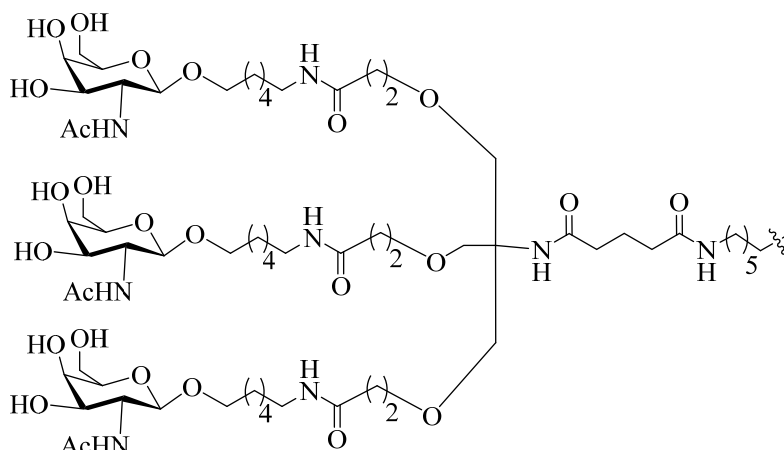
En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden un resto que tiene una célula como diana de fórmula:



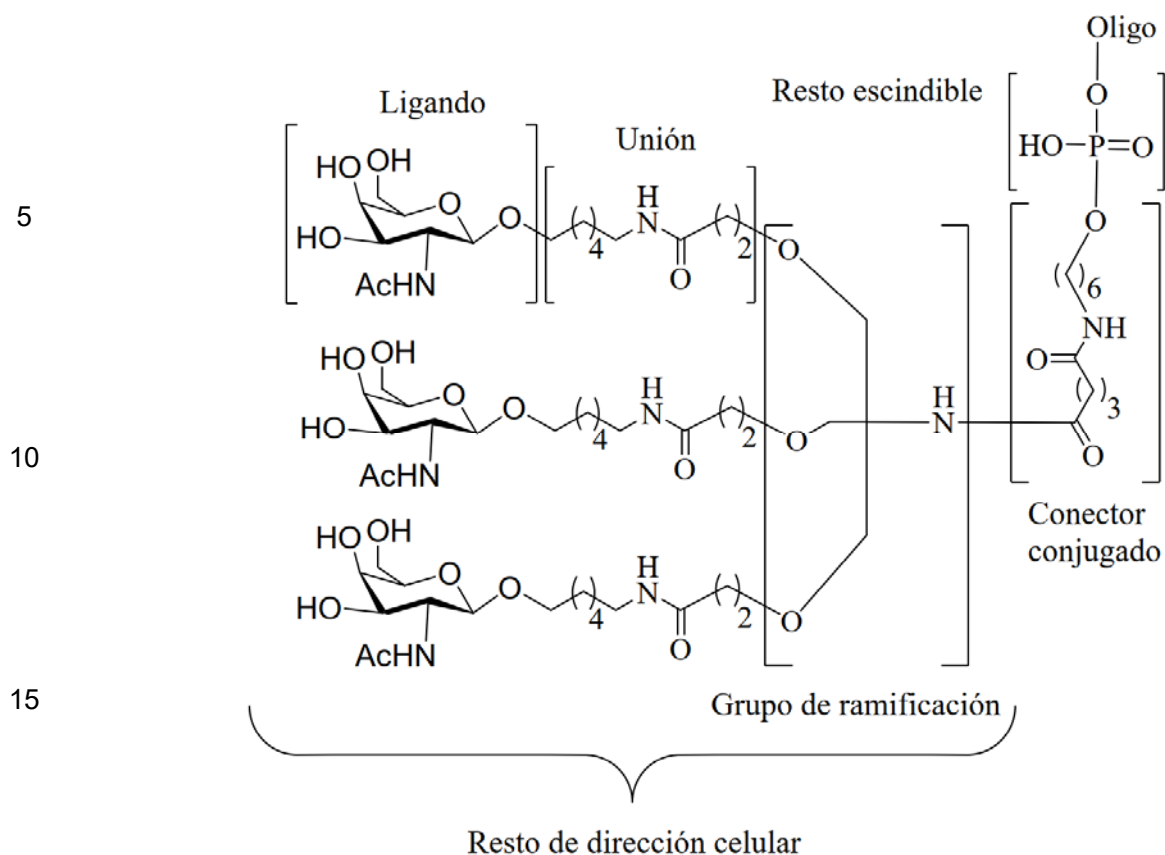
En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden un resto que tiene una fórmula:



En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente comprenden un grupo conjugado descrito en la presente como "LICA-1". LICA-1 se muestra a continuación sin el resto opcionalmente escindible en el extremo del conector conjugado:



En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden LICA-1 y un resto escindible en el conector conjugado tiene la fórmula:



en donde 'oligo' es un oligonucleótido.

Las publicaciones representativas que enseñan la preparación de algunos de los grupos conjugados anteriormente indicados y compuestos que comprenden grupos conjugados, anclajes, conectores conjugados, grupos de ramificación, ligandos, restos escindibles, así como otras modificaciones incluyen, sin limitación, los documentos US 5,994,517, US 6,300,319, US 6,660,720, US 6,906,182, US 7,262,177, US 7,491,805, US 8,106,022, US 7,723,509, US 9,127,276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 y WO 2012/037254, Biessen *et al.*, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1846-1852, Lee *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19, 2494-2500, Rensen *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 37577-37584, Rensen *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 609-618 y Valentijn *et al.*, *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden oligonucleótidos modificados que comprenden un oligómero con huecos o un motivo completamente modificado y un grupo conjugado que comprende al menos uno, dos o tres ligandos de GalNAc. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento comprenden un grupo conjugado hallado en cualquiera de las siguientes referencias: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly *et al.*, *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia *et al.*, *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee *et al.*, *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee *et al.*, *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni *et al.*, *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen *et al.*, *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn *et al.*,

Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim *et al.*, *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee *et al.*, *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato *et al.*, *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen *et al.*, *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee *et al.*, *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind *et al.*, *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova *et al.*, *Analyt Biochem*, 2012, 425, 43-46; Pujol *et al.*, *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen *et al.*, *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt *et al.*, *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen *et al.*, *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg *et al.*, *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato *et al.*, *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee *et al.*, *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen *et al.*, *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur *et al.*, *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff *et al.*, *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier *et al.*, *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash *et al.*, *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin *et al.*, *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 2013, 21, 5275-5281; las Solicitudes internacionales WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; las Patentes de los Estados Unidos 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; las Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos publicadas US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; y US2009/0203132; cada una de las cuales se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FORMULAR COMPOSICIONES

FARMACÉUTICAS

Los compuestos descritos en el presente documento pueden mezclarse con

sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para formular las composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, sin carácter limitante, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se ha de administrar.

Ciertas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos o una sal de estos. En ciertas realizaciones, los compuestos son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos comprenden o consisten en un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones de este tipo, la composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos. En ciertas realizaciones, tal composición farmacéutica está constituida por una solución salina estéril y uno o más compuestos. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y agua estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica está constituida por un compuesto y agua estéril. En ciertas realizaciones, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica está constituida por uno o más compuestos y PBS estéril. En ciertas realizaciones, la PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. Las composiciones y los métodos para formular las composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, sin carácter limitante, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se ha de administrar.

Un compuesto descrito en el presente documento dirigido a un ácido nucleico de PNPLA3 puede utilizarse en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto con un diluyente o portador adecuado farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, un diluyente farmacéuticamente aceptable es agua, tal como agua estéril adecuada para inyección. Por consiguiente, en una realización, en los métodos que se describen en el presente documento se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene como diana un ácido nucleico de PNPLA3 y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado proporcionado en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos proporcionados en el presente documento engloban cualesquiera sales, ésteres o sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro oligonucleótido que, cuando se administre a un animal, incluido un ser humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o un residuo de este. En ciertas realizaciones, los

compuestos son compuestos antisentido o compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende o consiste en un oligonucleótido modificado. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros equivalentes biológicos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, sin carácter limitante, sales de sodio y potasio.

Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto, los cuales son escindidos por nucleasas endógenas en el cuerpo, para formar el compuesto activo.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones comprenden además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

CIERTOS COMPUESTOS SELECCIONADOS

Se ensayaron aproximadamente 2,384 compuestos de nuevo diseño de diversas longitudes, químicas y motivos para determinar su efecto sobre el ARNm de PNPLA3 *in vitro* en varios tipos celulares (Ejemplo 1). De los 2,384 compuestos ensayados para determinar su potencia con una sola dosis *in vitro*, se ensayaron más de 400 compuestos seleccionados para determinar la inhibición dependiente de la dosis en células A431 (Ejemplo 2). De los más de 400 compuestos ensayados mediante ensayos de respuesta a dosis, los compuestos se exploraron adicionalmente para determinar la tolerabilidad a alta dosis en un modelo de ratón de BALB/c y se seleccionaron 87 oligonucleótidos para eficacia *in vivo* en un modelo de ratón transgénico de PNPLA3.

De los 87 oligonucleótidos ensayados en el modelo de ratón transgénico, 23 oligonucleótidos se seleccionaron para ensayarse adicionalmente para determinar la tolerabilidad en modelos de roedores preclínicos. En los modelos de tolerabilidad en roedores *in vivo*, se midieron los pesos corporales y los pesos de órganos, marcadores de la función hepática (tales como alanina transaminasa, aspartato transaminasa y bilirrubina) y marcadores de la función renal (tales como BUN y creatinina). En el modelo de ratón CD1 y en el modelo de rata Sprague-Dawley, se descubrió que ION 975591, 975605, 975612, 975613, 975616, 975617, 975735, 975736, 994282 y 994284 eran tolerable (Ejemplos 5 y 6).

Estos compuestos se ensayaron adicionalmente para determinar su eficacia en ensayos multidosis en ratones transgénicos para PNPLA3 (Ejemplo 7).

ION 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 y 975612 se ensayaron para determinar su tolerabilidad en monos cynomolgus (Ejemplo 8). El tratamiento con los compuestos fue bien tolerado en los monos.

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan compuestos con una cualquiera o más de las propiedades mejoradas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son potentes y tolerables.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos describen el proceso de cribado para identificar los compuestos más destacados que tienen PNPLA3 como diana. ION 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 y 975612 dieron como resultado alta potencia y tolerabilidad.

5 DESCRIPCIÓN NO LIMITANTE E INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Aunque la lista de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" según sea necesario, en realidad, estas secuencias se pueden modificar con cualquier combinación de modificaciones químicas. El experto en la técnica comprenderá fácilmente que tal designación como "ARN" o "ADN" para describir los oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OH y una base de timina se podría describir como ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH en lugar del 2'-H natural del ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) en lugar del uracilo natural del ARN).

15 En consecuencia, se pretende que las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, las del listado de secuencias, abarquen ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluyendo, pero sin limitación, ácidos nucleicos de este tipo que tienen bases nitrogenadas modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin carácter limitante, un oligonucleótido que tiene la secuencia de bases nitrogenadas "ATCGATCG" engloba cualesquiera oligonucleótidos que tienen tal secuencia de bases nitrogenadas, ya sean modificados o no modificados incluidos, sin carácter limitante, los compuestos de este tipo que comprenden bases de ARN, tales como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN tales como "AUCGATCG" y los compuestos que tienen otras bases nitrogenadas modificadas, tales como "AT^mCGAUCG," donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

Ciertos compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, oligonucleótidos modificados) tienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), como α o β , tal como para los anómeros de azúcar o (D) o (L), tal como para aminoácidos, etc. Los compuestos proporcionados en el presente documento que se representan o descritos como poseedores de configuraciones estereoisoméricas concretas incluyen solo los compuestos indicados. Los compuestos proporcionados en el presente documento representados o descritos con una estereoquímica no definida incluyen todos los posibles isómeros de este tipo, incluyendo sus formas estereoaleatorias y ópticamente puras. Igualmente, se incluyen todas las formas tautoméricas de los compuestos proporcionados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos oligoméricos y los oligonucleótidos modificados descritos en el presente

documento incluyan las formas de sal correspondientes.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen variaciones en las que uno o más átomos se reemplazan por un isótopo no radiactivo o un isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos de la presente que comprenden átomos de hidrógeno abarcan todas las posibles sustituciones con deuterio para cada uno de los átomos de hidrógeno ^1H . Las sustituciones isotópicas abarcadas por los compuestos en el presente documento incluyen, pero sin limitación: ^2H o ^3H en lugar de ^1H , ^{13}C o ^{14}C en lugar de ^{12}C , ^{15}N en lugar de ^{14}N , ^{17}O o ^{18}O en lugar de ^{16}O y ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S o ^{36}S en lugar de ^{32}S .

Aunque ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito específicamente en relación con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar los compuestos descritos en el presente documento y no se pretende que limiten a la misma. Cada una de las referencias enumeradas en la presente solicitud se incorporan en su totalidad a la presente por referencia.

EJEMPLO 1: INHIBICIÓN ANTISENTIDO DE PNPLA3 HUMANO EN CÉLULAS A431

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido que tenían como diana un ácido nucleico PNPLA3 y se evaluaron para determinar sus efectos sobre el ARNm de PNPLA3 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se evaluaron en una serie de experimentos que tenían unas condiciones de cultivo similares. Los resultados para cada experimento se presentan en las tablas por separado que se muestran a continuación.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño de las siguientes Tablas se diseñaron como oligómeros con huecos 3-10-3 cEt. Los oligómeros con huecos tienen una longitud de 16 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' posee una modificación en el azúcar de tipo cEt. Las uniones internucleosídicas a lo largo de cada oligómero con huecos son uniones de fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más próximo a la posición 5' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. El "sitio de terminación" indica el nucleósido más próximo a la posición 3' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana. Cada oligómero con huecos enumerado en las siguientes tablas tiene como diana el ARNm de PNPLA3 humano, designado en el presente documento SEQ ID NO: 1 (n.º de referencia de GENBANK NM_025225.2), la secuencia genómica de PNPLA3 humano, indicada en el presente documento como SEQ ID NO: 2 (n.º de referencia de GENBANK NC_000022.11 truncada entre los nucleótidos 43921001 a 43954500). "n/a" indica que el oligonucleótido antisentido no tiene como diana esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad.

ESTUDIO 1

Se transfectaron células A431 cultivadas a una densidad de 20,000 células por pocillo mediante captación libre con oligonucleótido antisentido 4,000 nM. Tras un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de PNPLA3 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS36070 (secuencia directa CCTTGGTATGTTCTGCTTCA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 11; secuencia inversa GTTGTCACCTCACTCCTCCATC, designada en el presente documento SEQ ID NO: 12; secuencia de sonda TGGCCTTATCCCTCCTTCCTTCAGA, designada en el presente documento SEQ ID NO: 13) para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de PNPLA3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Se presentan los resultados como porcentaje de inhibición de PNPLA3, respecto a las células de control no tratadas.

TABLA 1

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCC AGCGCGA	0	17
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCC GCAGCAG	15	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGT CCTGATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATCT GGGTCG	91	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGC GGCGGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGC GCTCTGC	23	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGAC AAGCTCC	60	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGA CAAGCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAG GTGCGGG	0	25

5

10

15

20

25

30

35

912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGA GGTGCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGG AGGTGCG	19	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACAT GCGCGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACA TGCGCGC	7	29
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAAC ATGCGCG	21	30
912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAA CATGCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACA ACATGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCA GTGCAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGC AGTGCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCG GAGAGGA	43	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGG ACCTGCA	53	36
912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTG AGAGGAC	64	37
912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTT CCGACTC	71	38
912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCC AATGTTC	51	39
912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAA GGATGG	96	40
912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTT GAAGGA	90	41
912734	478	493	6052	6067	TGGACATTG GCCGGGA	85	42
912735	479	494	6053	6068	GTGGACATT GGCCGGG	50	43
912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGG ACATTGG	64	44

5	912737	528	543	6102	6117	CATCAGACA CTCTGGT	5	45
	912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAG ACACTCT	73	46
	912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACA CCAGAAC	54	47
	912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAA TGAAGGG	74	48
	912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGCA TCAATG	91	49
10	912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCA GATGTCG	89	50
	912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGC AGATGTC	90	51
	912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGA GCTTGGT	98	52
	912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGG TTCCCTG	0	53
	912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAA GCTCTCG	20	54
20	912762	873	888	13609	13624	GGCATATCT CTCCCAG	0	55
	912763	874	889	13610	13625	AGGCATATC TCTCCCA	0	56
	912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTC GAAGGC	57	57
	912765	888	903	13624	13639	CCAAATATCC TCGAAG	30	58
	912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATC CTCGAA	38	59
30	912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCA AATATCC	58	60
	912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATG CCCTTCT	15	61
	912769	968	983	16088	16103	ATCCATCCCT TCTGAG	34	62
	912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGC GACCTCA	0	63

5	912771	1004	1019	16124	16139	ACTCATGTTT GCCCAG	67	64
	912772	1068	1083	16188	16203	GGTCTAGCA GCTCATC	89	65
	912773	1075	1090	16195	16210	CGCAGGTGG TCTAGCA	0	66
	912774	1076	1091	16196	16211	ACGCAGGTG GTCTAGC	25	67
	912775	1080	1095	16200	16215	TGAGACGCA GGTGGTC	50	68
10	912776	1086	1101	16206	16221	GGATGCTGA GACGCAG	67	69
	912777	1172	1187	19012	19027	GTATCCACCT TTGTCT	78	70
	912778	1178	1193	19018	19033	GCTCATGTAT CCACCT	79	71
15	912779	1187	1202	19027	19042	GCAAATCTT GCTCATG	3	72
	912780	1188	1203	19028	19043	TGCAAATCTT GCTCAT	13	73
	912781	1189	1204	19029	19044	TTGCAAATCT TGCTCA	0	74
20	912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTG CAAATCT	77	75
	912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAA GTTGCAA	74	76
	912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGG TAGCAAG	62	77
25	912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGG GTAGCAA	79	78
30								

TABLA 2

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO

5

10

15

20

25

30

35

912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATG GGTAGCA	81	79
912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTA ATGGGT	46	80
912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCT AATGGG	0	81
912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATCC TAATGG	70	82
912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGAC ATTATC	34	83
912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATA AGACAT	86	84
912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCA GGGTACA	76	85
912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGC AGGGTAC	28	86
912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTC CACAGGC	75	87
912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGC AGATTCC	92	88
912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGC AATGGCA	64	89
912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCG CAATGGC	75	90
912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATC GCAATGG	73	91
912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTC ACCAGTC	67	92
912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCA TGTCACC	24	93
912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCC ATGTCAC	72	94
912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCT GGAAGCC	0	95
912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATC TGGAAGC	0	96
912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGA GTGAACA	0	97

5

10

15

20

25

30

35

912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGG ACCTGGA	77	98
912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGG GACCTGG	60	99
912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTG GGACCTG	41	100
912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGG CATTTGG	44	101
912809	1523	1538	25286	25301	G TTCAGGCT GGACCTG	49	102
912810	1547	1562	25310	25325	AGGTACTTTA TTGCCC	11	103
912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGTAC TTTATTG	64	104
912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCA CCTCTG	91	105
912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTAG CACCTC	88	106
912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTTA GCACCT	53	107
912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAA GATGGGA	80	108
912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACA AAGATGG	45	109
912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCG GAGGTAG	15	110
912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCA GCTCAGA	85	111
912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTC AGCTCAG	79	112
912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTT TCATAA	23	113
912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACC GCTGCAC	0	114
912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGT GCTGGAC	93	115
912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAGT TAAGTG	92	116

5

10

15

20

25

30

35

912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGAG TTAAGT	79	117
912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTA GAGTTA	92	118
912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTA TTAGAGT	80	119
912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAACG CATGCT	83	120
912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAAC GCATGC	78	121
912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGA CCCTCTG	17	122
912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGG ACCCTCT	28	123
912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGG GACCCTC	77	124
912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAA GGGACCC	51	125
912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGG GCCACGA	80	126
912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAG GGCCAC	90	127
912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATA GGGCCA	81	128
912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCT GACCATT	82	129
912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGT CTGACCA	31	130
912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAG TCTGACC	83	131
912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAAC AGTCTGA	72	132
912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCT GGAACAG	83	133
912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAG AACCTC	96	134
912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCA AACACCT	16	135

5

10

15

20

25

30

35

912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGG CCAGCCT	70	136
912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCAC ACATGGG	70	137
912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAAC TGCACCC	0	138
912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTT GCAGAC	81	139
912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTA GTCAAG	91	140
912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGT AGTCAA	91	141
912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTG TTACCC	85	142
912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATC TTGTTA	70	143
912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCA TCTTGT	53	144
912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATC ATCTTG	80	145
912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTAT CATCTT	84	146
912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAAG GTGTTCT	77	147
912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGT GAAAAAG	92	148
912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGT TAGGTG	88	149
912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTA GTTAGG	86	150
912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACAT CTCACT	55	151
912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACA TCTCAC	89	152
912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACT AACATC	27	153
912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTA CTAACA	79	154

912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCT ACTAAC	81	155
912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGC CCTGCAC	41	156

5

TABLA 3

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
10	912864	2703	2718	26466	26481	TTCAAGTTGT GTGCTC	90	157
15	912865	2755	2770	26518	26533	GGGAGAAAC TCACTGA	37	158
	912866	N/A	N/A	4416	4431	TGCTACTTGC CCCAGC	2	159
20	912867	N/A	N/A	4421	4436	CACAATGCTA CTTGCC	87	160
	912868	N/A	N/A	4584	4599	CCCAATGGC AGGGCTT	58	161
	912869	N/A	N/A	4592	4607	TGCTCCTAC CCAATGG	46	162
25	912870	N/A	N/A	4766	4781	GACTTTTATT GTTGCT	95	163
	912871	N/A	N/A	4883	4898	TTCTATACCA GAGTGA	89	164
	912872	N/A	N/A	4884	4899	TTTCTATACC AGAGTG	89	165
30	912873	N/A	N/A	5405	5420	GTAGATGGC CTTAATG	83	166
	912876	N/A	N/A	6155	6170	TACATCCAC GACTTCG	94	167
35	912877	N/A	N/A	6156	6171	TTACATCCAC GACTTC	76	168
	912880	N/A	N/A	6606	6621	GGAACATTC AGGGTTT	13	169
	912881	N/A	N/A	6834	6849	ATTACTTGGG	55	170

5						TGCAGG		
	912884	N/A	N/A	6838	6853	GCAGATTACT TGGGTG	45	171
	912885	N/A	N/A	6931	6946	TGCAGGACA GGTTCCT	30	172
	912888	N/A	N/A	7549	7564	CACACTGGG TCACCAC	55	173
	912889	N/A	N/A	7552	7567	AGTCACACT GGGTCAC	61	174
10	912928	N/A	N/A	12273	12288	GGTATATGTT CCCAGG	87	175
15	912929	N/A	N/A	12314	12329	TATAACCACA GCCTGG	29	176
	912932	N/A	N/A	12321	12336	CTGACTATAT AACCAC	81	177
	912933	N/A	N/A	12666	12681	ATCTTAGTGG CTGGGT	91	178
	912936	N/A	N/A	12767	12782	CTTACTATGG TAGAGT	88	179
	912937	N/A	N/A	12768	12783	TCTTACTATG GTAGAG	74	180
20	912940	N/A	N/A	12835	12850	TGCATTGCAT AGCCTT	97	181
	912941	N/A	N/A	12836	12851	TTGCATTGCA TAGCCT	96	182
	912944	N/A	N/A	12907	12922	TGCTTATAAA GCACAC	61	183
	912945	N/A	N/A	12988	13003	GGAATAAGC CTCCACC	14	184
	912948	N/A	N/A	14055	14070	GAAATCTGAT TGCTTC	59	185
25	912949	N/A	N/A	14393	14408	TACTTATCTG CTCACT	66	186
	912952	N/A	N/A	14673	14688	TCTCTTAGTG	90	187
				14707	14722	TCCCCA		
	912953	N/A	N/A	14674	14689	ATCTCTTAGT	92	188
				14708	14723	GTCCCC		
30	912956	N/A	N/A	15284	15299	TCACATTCAT	82	189

5						GCTTGC		
	912957	N/A	N/A	15291	15306	GATAACCTCA CATTCA	0	190
	912960	N/A	N/A	15712	15727	GAGCTAGGT GCTTCAC	6	191
	912961	N/A	N/A	15753	15768	ATAACAACCTG AACCAC	85	192
	912964	N/A	N/A	15937	15952	GTTATTAGCC AAATGC	92	193
10	912965	N/A	N/A	16468	16483	GGAGACTTG GCAAGGT	87	194
15	912968	N/A	N/A	16960	16975	ATTCATGACA GCCCTT	46	195
	912969	N/A	N/A	17128	17143	ATCGATTTTT CAGAGT	9	196
	912972	N/A	N/A	17134	17149	ACAAACATC GATTTTT	52	197
	912973	N/A	N/A	17769	17784	CTCTTTAATG ACCTCG	90	198
	912976	N/A	N/A	18865	18880	GTCAGAGGC ACTCACA	25	199
20	912977	N/A	N/A	18959	18974	AGCTATTATC TCCCAC	0	200
	912980	N/A	N/A	19315	19330	AGTTTCTGG GCTTGCA	90	201
	912981	N/A	N/A	19382	19397	GGCAATCAC AAGAGAC	73	202
	912984	N/A	N/A	20286	20301	AGAGGAAGC	79	203
				20316	20331	CCAATCA		
30	912985	N/A	N/A	20287	20302	CAGAGGAAG	93	204
				20317	20332	CCCAATC		
35	912988	N/A	N/A	20658	20673	TAGAAATTGC AGTGCC	92	205
	912989	N/A	N/A	20731	20746	TCCTATCCAT ATATTG	55	206
	912992	N/A	N/A	21408	21423	GCAATTCTAG ACATGG	88	207
	912993	N/A	N/A	21558	21573	AGGACTTAC	86	208

					ACCAAGA		
912996	N/A	N/A	21936	21951	TTCCTAATAA GAGCCC	24	209
912997	N/A	N/A	21946	21961	GTCAAACATC TTCCTA	66	210
913000	N/A	N/A	22077	22092	AAAACTGTAG GATAGG	47	211
913001	N/A	N/A	22162	22177	GTTACATCCA TAAAC	0	212
913004	N/A	N/A	22169	22184	AGAGAATGTT ACATCC	62	213
913008	N/A	N/A	23083	23098	AAAGATTAAT CAGGGC	61	214
913012	N/A	N/A	23788	23803	GTATTTACCT GGAGGC	0	215
913016	N/A	N/A	24426	24441	GGCCTATGA TTTTCAG	0	216

TABLA 4

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
25	912874	N/A	5869	5884	ATACTTTTGG CAAGGC	96	217
	912875	N/A	5870	5885	AATACTTTTG GCAAGG	91	218
30	912878	N/A	6159	6174	TGCTTACATC CACGAC	12	219
	912879	N/A	6296	6311	CATCATGTT GGTCTCG	54	220
35	912882	N/A	6835	6850	GATTACTTG GGTGCAG	39	221
	912883	N/A	6837	6852	CAGATTACTT GGGTGC	69	222
	912886	N/A	7083	7098	TTTAATGGTG	87	223

						TTTTGG		
	912887	N/A	N/A	7478	7493	TCAAATGCC GGTATTC	52	224
5	912890	N/A	N/A	7587	7602	GTGAACTTC AACTTCC	56	225
10	912930	N/A	N/A	12317	12332	CTATATAACC ACAGCC	77	226
	912931	N/A	N/A	12319	12334	GACTATATAA CCACAG	92	227
	912934	N/A	N/A	12670	12685	AATCATCTTA GTGGCT	91	228
15	912935	N/A	N/A	12765	12780	TACTATGGTA GAGTGG	80	229
	912938	N/A	N/A	12786	12801	GTACATGGT CTGCAAA	84	230
	912939	N/A	N/A	12787	12802	TGTACATGG TCTGCAA	57	231
20	912942	N/A	N/A	12843	12858	GCATGCATT GCATTGC	16	232
	912943	N/A	N/A	12885	12900	ACCAATCCT GTTAGAC	93	233
25	912946	N/A	N/A	13557	13572	GGAGACACC AAGCACC	42	234
	912947	N/A	N/A	13751	13766	GCACTAAGT GTTAGAA	79	235
	912950	N/A	N/A	14396	14411	GCTTACTTAT CTGCTC	0	236
30	912951	N/A	N/A	14501	14516	GGAGATCCA TCCTGCA	0	237
	912954	N/A	N/A	14675	14690	CATCTCTTAG TGTCCC	92	238
				14709	14724			
35	912955	N/A	N/A	15122	15137	TCCTAATGTC CTCAAC	9	239
	912958	N/A	N/A	15293	15308	AAGATAACC TCACATT	33	240
	912959	N/A	N/A	15294	15309	CAAGATAAC CTCACAT	22	241
	912962	N/A	N/A	15754	15769	TATAACAAC	82	242

					GAACCA		
	912963	N/A	N/A	15856	15871	GCTTTAAAG CAGGACA	8 243
5	912966	N/A	N/A	16774	16789	AAAATTGTG GGTTTAG	68 244
	912967	N/A	N/A	16850	16865	ATCATTTGGA CCATAG	81 245
10	912970	N/A	N/A	17130	17145	ACATCGATTT TTCAGA	83 246
	912971	N/A	N/A	17133	17148	CAAACATCG ATTTTTC	62 247
	912974	N/A	N/A	17843	17858	GCTTTACAA GCTGGTC	0 248
15	912975	N/A	N/A	17879	17894	ATCTATGTTC TCCTAG	0 249
	912978	N/A	N/A	19125	19140	ACCTAAAAT GCTCACC	0 250
20	912979	N/A	N/A	19198	19213	CCAGACTAC ATGCCAC	79 251
	912982	N/A	N/A	19446	19461	TCTACTAGG CATCTCT	63 252
	912983	N/A	N/A	19447	19462	TTCTACTAG GCATCTC	42 253
25	912986	N/A	N/A	20288 20318	20303 20333	TCAGAGGAA GCCCAAT	92 254
	912987	N/A	N/A	20656	20671	GAAATTGCA GTGCCCT	92 255
30	912990	N/A	N/A	21393	21408	GCCAACCTA TCACTGA	60 256
	912991	N/A	N/A	21400	21415	AGACATGGC CAACCTA	32 257
	912994	N/A	N/A	21565	21580	TGAAATAAG GACTTAC	67 258
35	912995	N/A	N/A	21934	21949	CCTAATAAG AGCCCCA	31 259
	912998	N/A	N/A	22041	22056	GAAATCTGT CAGAGCA	33 260
	912999	N/A	N/A	22072	22087	TGTAGGATA	0 261

5						GGACTAG		
	913002	N/A	N/A	22166	22181	GAATGTTAC ATCCATA	53	262
	913003	N/A	N/A	22168	22183	GAGAATGTT ACATCCA	80	263
	913005	N/A	N/A	22605	22620	GTGATAAAT CTGCAAG	70	264
10	913006	N/A	N/A	23081	23096	AGATTAATCA GGGCCA	8	265
	913007	N/A	N/A	23082	23097	AAGATTAATC AGGGCC	30	266
	913009	N/A	N/A	23325	23340	GGTCACATG TGAGCCC	0	267
15	913010	N/A	N/A	23496	23511	CACTTCTGG TTCAAGA	13	268
	913011	N/A	N/A	23580	23595	CCAATCTGA TGACTTC	80	269
	913013	N/A	N/A	23790	23805	AAGTATTTAC CTGGAG	0	270
20	913014	N/A	N/A	24028	24043	CACTCAAAG AGACTCA	65	271
	913015	N/A	N/A	24425	24440	GCCTATGAT TTTCAGG	0	272
	913017	N/A	N/A	24633	24648	CACTACTGC CCTCTTC	50	273
25	913018	N/A	N/A	24983	24998	TGCTGGGCT GATGTCA	0	274
	913019	N/A	N/A	25150	25165	GGCATTGG GACCTGA	67	275
30								

TABLA 5

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
	915343	1	16	2739	2754	GCCCCCTC	0	276

					GGACCAT		
5	915363	45	60	2783	2798	CCTCAGTGT CTCGGCC	0 277
	915383	107	122	2845	2860	AATCGGCTC GGGTCCT	29 278
	915403	190	205	2928	2943	GACAAGCTC CAGCCGC	64 279
10	915423	249	264	2987	3002	CGCTCAGGC AGCGGGT	0 280
	915443	347	362	N/A	N/A	CTCCAGCGG GATACCG	6 281
	915463	386	401	5960	5975	GGCCTTCCG CACAAGA	0 282
15	915483	416	431	5990	6005	TGGATGGAA GATGCCA	28 283
	915503	452	467	6026	6041	GAGACCCTG TCGGAGG	45 284
	915523	488	503	6062	6077	GATGAGCTG GTGGACA	70 285
20	915543	510	525	6084	6099	GAGAGATGC CTATTTT	92 286
	915563	559	574	6133	6148	GACCGAAAG TCAGACA	7 287
	915603	697	712	11915	11930	GTTTTGGCA TCAATGA	94 288
25	915623	754	769	11972	11987	GACTTGACT TTAGGGC	98 289
	915643	827	842	12045	12060	CGAGAGAAG GTAGAGG	97 290
	915663	879	894	13615	13630	CTCGAAGGC ATATCTC	66 291
30	915683	932	947	16052	16067	GGGCCTGTT GCAGATG	0 292
	915703	985	1000	16105	16120	GGCATGGCG ACCTCAG	6 293
	915723	1037	1052	16157	16172	AGCCAAGGC AGCCGAC	0 294
35	915743	1132	1147	16252	16267	GCGAGCCTG	0 295

5						GGCGAGA		
	915763	1177	1192	19017	19032	CTCATGTATC CACCTT	88	296
	915783	1229	1244	19069	19084	GGGCAGCAT TACATAA	73	297
	915803	1286	1301	23691	23706	AAGCCATGT CACCAGT	34	298
	915823	1348	1363	23753	23768	ACTCGAGTG AACACCT	12	299
10	915843	1405	1420	25168	25183	GCCTGTTGG CTGCTCA	1	300
15	915863	1473	1488	25236	25251	CTGCTGGAC AGCCCTT	0	301
	915883	1542	1557	25305	25320	CTTTATTGCC CAAGAA	72	302
	915903	1601	1616	25364	25379	CAGACTCTT CTCTAGT	49	303
	915923	1633	1648	25396	25411	AATCTGCTA GACTCGC	88	304
	915943	1686	1701	25449	25464	CAGCAATGC GGAGGTA	80	305
20	915963	1768	1783	25531	25546	GAAAGGTTG CTTCCTA	84	306
	915983	1789	1804	25552	25567	GTGCTGGAC CGCTGCA	11	307
	916003	1815	1830	25578	25593	AACGCATGC TGATGTA	69	308
	916023	1848	1863	25611	25626	GCTTCCTGG TGTCATT	81	309
	916043	1884	1899	25647	25662	GCCACGAAA CAGTCAG	67	310
25	916063	1913	1928	25676	25691	CATGCTGGA ACAGTCT	20	311
	916083	1954	1969	25717	25732	AAGGCCCCC ACCCATC	0	312
	916103	1977	1992	25740	25755	TGGGCCAGC CTACCCC	0	313
	916123	2026	2041	25789	25804	GGAAGTGGG	55	314

5						ATCATGC		
	916142	2100	2115	25863	25878	GTTATCATCT TTGCAG	57	315
	916162	2139	2154	25902	25917	CTTGTTACC CCCGCCA	84	316
10	916182	2264	2279	26027	26042	TCTCACTGAT TCACAT	83	317
	916202	2624	2639	26387	26402	CCCTGCACA CTAGATT	55	318
	916222	2677	2692	26440	26455	GAGGCGGAA GCTCCTG	0	319
15	916242	2707	2722	26470	26485	CAGGTTCAA GTTGTGT	83	320
	916282	N/A	N/A	4225	4240	AAATGTACG GAATCTC	79	321
	916302	N/A	N/A	4822	4837	GTGTAAACA TTTGTCC	74	322
20	916322	N/A	N/A	5414	5429	AGCTTTGGT GTAGATG	49	323
	916342	N/A	N/A	5801	5816	TACTATGGG AGCCACA	42	324
	916362	N/A	N/A	6866	6881	TGAAATTGTA ACTGCC	70	325
25	916382	N/A	N/A	7492	7507	TAGATCGGT GCTGTTC	27	326
	916402	N/A	N/A	7785	7800	GTTATAGGC GAGAGCA	0	327
	916562	N/A	N/A	12316	12331	TATATAACCA CAGCCT	58	328
30	916582	N/A	N/A	12932	12947	ATAAGAGCT GTCTCCT	94	329
	916602	N/A	N/A	13703	13718	CTAGTAAAT GCTTGTC	96	330
	916622	N/A	N/A	14177	14192	CTAATATTTC TACAGC	0	331
35	916642	N/A	N/A	14672	14687	CTCTTAGTGT CCCCAT	95	332
	916662	N/A	N/A	15542	15557	TTCCATCACA	50	333

					AGGCCT		
916682	N/A	N/A	16317	16332	TCCATAATG CACAAGA	71	334
916702	N/A	N/A	17223	17238	TGTAGCTGG TTTGTGG	88	335
916722	N/A	N/A	18223	18238	AACAGCTAC ATCAGGC	44	336
916742	N/A	N/A	19249	19264	GGCATTGCA CATAGAC	74	337
916761	N/A	N/A	20410	20425	GTAAGCAAT GCAGCCA	88	338
916781	N/A	N/A	20659	20674	TTAGAAATTG CAGTGC	91	339
916801	N/A	N/A	20989	21004	AGGTATTAAA CTGCCA	25	340
916821	N/A	N/A	21506	21521	GTCCTAAGA GCACTCA	57	341
916841	N/A	N/A	22603	22618	GATAAATCT GCAAGAG	49	342
916861	N/A	N/A	23472	23487	GGGACTTAC ACTGAAA	66	343
916881	N/A	N/A	24314	24329	GTCAACGCA GACTGCT	33	344

TABLA 6

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
30	2	17	2740	2755	CGCCCCCT CGGACCA	0	345
35	46	61	2784	2799	GCCTCAGTG TCTCGGC	0	346
	108	123	2846	2861	GAATCGGCT CGGGTCC	49	347
	191	206	2929	2944	GGACAAGCT	9	348

					CCAGCCG		
	915424	250	265	2988	3003	TCGCTCAGG CAGCGGG	0 349
5	915444	348	363	N/A	N/A	GCTCCAGCG GGATACC	0 350
	915464	387	402	5961	5976	TGGCCTTCC GCACAAG	0 351
	915484	428	443	6002	6017	TAAGTTGAA GGATGGA	96 352
10	915504	453	468	6027	6042	AGAGACCCT GTCGGAG	80 353
	915524	489	504	6063	6078	AGATGAGCT GGTGGAC	81 354
15	915544	512	527	6086	6101	AAGAGAGAT GCCTATT	77 355
	915564	560	575	6134	6149	GGACCGAAA GTCAGAC	0 356
	915604	700	715	11918	11933	GTTGTTTTG GCATCAA	91 357
20	915624	755	770	11973	11988	GGA CTTGAC TTTAGGG	81 358
	915644	828	843	12046	12061	TCGAGAGAA GGTAGAG	24 359
25	915664	880	895	13616	13631	CCTCGAAGG CATATCT	41 360
	915684	952	967	16072	16087	GATGACTTC AGGCCTG	0 361
	915704	987	1002	16107	16122	TGGGCATGG CGACCTC	0 362
30	915724	1038	1053	16158	16173	CAGCCAAGG CAGCCGA	0 363
	915744	1133	1148	16253	16268	AGCGAGCCT GGGCGAG	0 364
35	915764	1179	1194	19019	19034	TGCTCATGT ATCCACC	56 365
	915784	1230	1245	19070	19085	AGGGCAGCA TTACATA	69 366
	915804	1293	1308	23698	23713	TATCTGGAA	6 367

					GCCATGT		
	915824	1349	1364	23754	23769	CACTCGAGT GAACACC	0 368
5	915844	1406	1421	25169	25184	GGCCTGTTG GCTGCTC	0 369
	915864	1477	1492	25240	25255	GTCTCTGCT GGACAGC	0 370
	915884	1545	1560	25308	25323	GTACTTTATT GCCCAA	73 371
10	915904	1607	1622	25370	25385	GACTCACAG ACTCTTC	92 372
	915924	1634	1649	25397	25412	GAATCTGCT AGACTCG	65 373
	915944	1687	1702	25450	25465	ACAGCAATG CGGAGGT	83 374
15	915964	1769	1784	25532	25547	CGAAAGGTT GCTTCCT	79 375
	915984	1790	1805	25553	25568	AGTGCTGGA CCGCTGC	38 376
20	916004	1816	1831	25579	25594	TAACGCATG CTGATGT	79 377
	916024	1849	1864	25612	25627	GGCTTCCTG GTGTCAT	73 378
	916044	1885	1900	25648	25663	GGCCACGAA ACAGTCA	40 379
25	916064	1914	1929	25677	25692	TCATGCTGG AACAGTC	80 380
	916084	1958	1973	25721	25736	TCACAAGGC CCCCACC	35 381
30	916104	1978	1993	25741	25756	ATGGGCCAG CCTACCC	0 382
	916124	2053	2068	25816	25831	CGAACTGCA CCCCTTC	38 383
	916143	2101	2116	25864	25879	GGTTATCAT CTTTGCA	81 384
35	916163	2140	2155	25903	25918	TCTTGTTACC CCCGCC	84 385
	916183	2265	2280	26028	26043	ATCTCACTG	86 386

5

10

15

20

25

30

35

					ATTCACA		
916203	2625	2640	26388	26403	GCCCTGCAC ACTAGAT	65	387
916223	2678	2693	26441	26456	GGAGGCGGA AGCTCCT	0	388
916243	2709	2724	26472	26487	GCCAGGTTC AAGTTGT	62	389
916283	N/A	N/A	4226	4241	CAAATGTAC GGAATCT	52	390
916303	N/A	N/A	4864	4879	TACTTTAGG CTCCTGG	90	391
916323	N/A	N/A	5422	5437	AGCATTAGA GCTTTGG	75	392
916343	N/A	N/A	5803	5818	TCTACTATG GGAGCCA	89	393
916363	N/A	N/A	6927	6942	GGACAGGTT CCTTGGA	0	394
916383	N/A	N/A	7493	7508	CTAGATCGG TGCTGTT	14	395
916403	N/A	N/A	7786	7801	AGTTATAGG CGAGAGC	0	396
916563	N/A	N/A	12318	12333	ACTATATAAC CACAGC	90	397
916583	N/A	N/A	12936	12951	GACAATAAG AGCTGTC	0	398
916603	N/A	N/A	13704	13719	GCTAGTAAA TGCTTGT	73	399
916623	N/A	N/A	14231	14246	CCAACTTTTA GTATTA	92	400
916643	N/A	N/A	14678	14693	AGCCATCTC TTAGTGT	50	401
916663	N/A	N/A	15566	15581	TCTGATGTC GAAGAGG	68	402
916683	N/A	N/A	16341	16356	TCCCATGTG GCAGTAC	0	403
916703	N/A	N/A	17239	17254	TCCAAATGC CCAACTC	37	404
916723	N/A	N/A	18241	18256	GCAAATAAT	22	405

					GTGCACA		
916743	N/A	N/A	19250	19265	GGGCATTGC ACATAGA	59	406
916762	N/A	N/A	20413	20428	GTAGTAAGC AATGCAG	69	407
916782	N/A	N/A	20660	20675	CTTAGAAATT GCAGTG	91	408
916802	N/A	N/A	21002	21017	ATTTTAACAG CTCAGG	95	409
916822	N/A	N/A	21540	21555	TATGACATTT CAGAGT	88	410
916842	N/A	N/A	22629	22644	AGTACAAGC GCAGCCT	14	411
916862	N/A	N/A	23538	23553	ACAAGGACA AGCCCAC	37	412
916882	N/A	N/A	24339	24354	GAAGTAGCG GCATCCC	68	413

TABLA 7

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915345	3	18	2741	2756	CCGCCCCC TCGGACC	0	414
915365	47	62	2785	2800	TGCCTCAGT GTCTCGG	0	415
915385	109	124	2847	2862	GGAATCGGC TCGGGTC	72	416
915405	193	208	2931	2946	AAGGACAAG CTCCAGC	41	417
915425	251	266	2989	3004	CTCGCTCAG GCAGCGG	0	418
915445	349	364	N/A	N/A	TGCTCCAGC GGGATAC	0	419
915465	388	403	5962	5977	CTGGCCTTC	16	420

5						CGCACAA		
	915485	430	445	6004	6019	CTTAAGTTGA AGGATG	27	421
	915505	454	469	6028	6043	CAGAGACCC TGTCGGA	72	422
	915525	492	507	6066	6081	CGGAGATGA GCTGGTG	92	423
	915545	513	528	6087	6102	TAAGAGAGA TGCCTAT	57	424
10								
	915565	561	576	6135	6150	TGGACCGAA AGTCAGA	0	425
	915605	701	716	11919	11934	GGTTGTTTT GGCATCA	97	426
15								
	915625	756	771	11974	11989	TGGACTION CTTTAGG	93	427
	915645	829	844	12047	12062	CTCGAGAGA AGGTAGA	0	428
	915665	881	896	13617	13632	TCCTCGAAG GCATATC	0	429
20								
	915685	953	968	16073	16088	GGATGACTT CAGGCCT	0	430
	915705	988	1003	16108	16123	CTGGGCATG GCGACCT	0	431
25								
	915725	1039	1054	16159	16174	ACAGCCAAG GCAGCCG	0	432
	915745	1134	1149	16254	16269	TAGCGAGCC TGGGCGA	0	433
	915765	1193	1208	19033	19048	CAAGTTGCA AATCTTG	0	434
30								
	915785	1231	1246	19071	19086	CAGGGCAGC ATTACAT	74	435
	915805	1300	1315	23705	23720	TCGGGCATA TCTGGAA	21	436
35								
	915825	1350	1365	23755	23770	GCACTCGAG TGAACAC	0	437
	915845	1407	1422	25170	25185	AGGCCTGTT GGCTGCT	0	438
	915865	1480	1495	25243	25258	TTGGTCTCT	21	439

					GCTGGAC		
	915885	1546	1561	25309	25324	GGTACTTTAT TGCCCA	62 440
5	915905	1609	1624	25372	25387	GTGACTCAC AGACTCT	81 441
	915925	1635	1650	25398	25413	AGAATCTGC TAGACTC	74 442
	915945	1688	1703	25451	25466	CACAGCAAT GCGGAGG	56 443
10	915965	1770	1785	25533	25548	GCGAAAGGT TGCTTCC	66 444
	915985	1791	1806	25554	25569	AAGTGCTGG ACCGCTG	71 445
15	916005	1817	1832	25580	25595	TTAACGCAT GCTGATG	69 446
	916025	1850	1865	25613	25628	GGGCTTCCT GGTGTC	58 447
	916045	1886	1901	25649	25664	GGGCCACGA AACAGTC	9 448
20	916065	1915	1930	25678	25693	CTCATGCTG GAACAGT	86 449
	916085	1959	1974	25722	25737	ATCACAAGG CCCCAC	82 450
25	916105	1979	1994	25742	25757	CATGGGCCA GCCTACC	0 451
	916125	2054	2069	25817	25832	ACGAACTGC ACCCCTT	84 452
	916144	2102	2117	25865	25880	AGGTTATCAT CTTTGC	90 453
30	916164	2141	2156	25904	25919	ATCTTGTTAC CCCCGC	88 454
	916184	2266	2281	26029	26044	CATCTCACT GATTCAC	91 455
35	916204	2626	2641	26389	26404	TGCCCTGCA CACTAGA	47 456
	916224	2680	2695	26443	26458	GAGGAGGCG GAAGCTC	0 457
	916244	2710	2725	26473	26488	AGCCAGGTT	71 458

5						CAAGTTG		
	916284	N/A	N/A	4227	4242	TCAAATGTAC GGAATC	40	459
	916304	N/A	N/A	4865	4880	GTACTTTAG GCTCCTG	89	460
	916324	N/A	N/A	5429	5444	ACATATCAG CATTAGA	87	461
10	916344	N/A	N/A	5804	5819	GTCTACTAT GGGAGCC	90	462
	916364	N/A	N/A	6966	6981	GAAGATGCA TAGAGGA	0	463
	916384	N/A	N/A	7550	7565	TCACACTGG GTCACCA	43	464
15	916544	N/A	N/A	12135	12150	GGCAATCAG GGAGGCA	32	465
	916564	N/A	N/A	12320	12335	TGACTATATA ACCACA	92	466
	916584	N/A	N/A	12951	12966	CCCAATTGC CACTAGG	83	467
20	916604	N/A	N/A	13718	13733	TCTTTACCAA GACCGC	92	468
	916624	N/A	N/A	14245	14260	GACAAATTC ATCAACC	87	469
	916644	N/A	N/A	14778	14793	CTGTATCCA AAAGGCC	0	470
25	916664	N/A	N/A	15597	15612	ATACATAGC AGAGCCA	44	471
	916684	N/A	N/A	16352	16367	CACCCTATC GCTCCCA	43	472
	916704	N/A	N/A	17267	17282	AGTTATGTCT GACTCA	72	473
30	916724	N/A	N/A	18254	18269	AATATACCC CACAGCA	40	474
	916744	N/A	N/A	19288	19303	GTGCATGTG TGGCTTG	82	475
	916763	N/A	N/A	20414	20429	TGTAGTAAG CAATGCA	85	476
35	916783	N/A	N/A	20724	20739	CATATATTGC	24	477

					GGATGA		
916803	N/A	N/A	21005	21020	GTTATTTTAA CAGCTC	95	478
916823	N/A	N/A	21561	21576	ATAAGGACT TACACCA	83	479
916843	N/A	N/A	22679	22694	CAGCATGCA ACCACCC	8	480
916863	N/A	N/A	23550	23565	TGGGATGCT AGGACAA	72	481
916883	N/A	N/A	24340	24355	GGAAGTAGC GGCATCC	0	482

TABLA 8

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

15	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
20	915346	25	40	2763	2778	CATTCCCAG CGCGACG	0	483
	915366	52	67	2790	2805	TACCCTGCC TCAGTGT	0	484
25	915386	112	127	2850	2865	TCGGGAATC GGCTCGG	26	485
	915406	195	210	2933	2948	CGAAGGACA AGCTCCA	69	486
30	915426	252	267	2990	3005	GCTCGCTCA GGCAGCG	0	487
	915446	350	365	N/A	N/A	CTGCTCCAG CGGGATA	0	488
	915466	389	404	5963	5978	CCTGGCCTT CCGCACA	40	489
35	915486	431	446	6005	6020	GCTTAAGTT GAAGGAT	88	490
	915506	455	470	6029	6044	GCAGAGACC CTGTCCG	32	491
	915526	493	508	6067	6082	CCGGAGATG	4	492

					AGCTGGT		
5	915546	514	529	6088	6103	GTAAGAGAG ATGCCTA	94 493
	915566	562	577	6136	6151	TTGGACCGA AAGTCAG	56 494
	915606	702	717	11920	11935	TGGTTGTTTT GGCATC	99 495
10	915626	757	772	11975	11990	GTGGACTTG ACTTTAG	89 496
	915646	830	845	12048	12063	TCTCGAGAG AAGGTAG	0 497
	915666	882	897	13618	13633	ATCCTCGAA GGCATAT	0 498
15	915686	956	971	16076	16091	TGAGGATGA CTTCAGG	10 499
	915706	989	1004	16109	16124	GCTGGGCAT GGCGACC	10 500
	915726	1064	1079	16184	16199	TAGCAGCTC ATCTCCC	67 501
20	915746	1135	1150	16255	16270	GTAGCGAGC CTGGGCG	0 502
	915766	1196	1211	19036	19051	TAGCAAGTT GCAAATC	78 503
	915786	1232	1247	19072	19087	ACAGGGCAG CATTACA	87 504
25	915806	1302	1317	23707	23722	CGTCGGGCA TATCTGG	53 505
	915826	1352	1367	23757	23772	CAGCACTCG AGTGAAC	24 506
	915846	1408	1423	25171	25186	GAGGCCTGT TGGCTGC	0 507
30	915866	1508	1523	25271	25286	GAGGATGGA CCGCGGG	0 508
	915886	1549	1564	25312	25327	GCAGGTACT TTATTGC	0 509
	915906	1610	1625	25373	25388	AGTGACTION CAGACTC	35 510
35	915926	1636	1651	25399	25414	AAGAATCTG	69 511

					CTAGACT		
	915946	1689	1704	25452	25467	ACACAGCAA TGCGGAG	69 512
5	915966	1771	1786	25534	25549	GGCGAAAGG TTGCTTC	58 513
	915986	1792	1807	25555	25570	TAAGTGCTG GACCGCT	70 514
10	916006	1818	1833	25581	25596	ATTAACGCAT GCTGAT	73 515
	916026	1851	1866	25614	25629	TGGGCTTCC TGGTGTC	71 516
	916046	1887	1902	25650	25665	AGGGCCACG AAACAGT	61 517
15	916066	1917	1932	25680	25695	ACCTCATGC TGGAACA	81 518
	916086	1960	1975	25723	25738	CATCACAAG GCCCCCA	48 519
20	916106	1980	1995	25743	25758	ACATGGGCC AGCCTAC	54 520
	916126	2055	2070	25818	25833	GACGAACTG CACCCCT	77 521
	916145	2105	2120	25868	25883	TCAAGGTTAT CATCTT	89 522
25	916165	2142	2157	25905	25920	CATCTTGTTA CCCCCG	89 523
	916185	2270	2285	26033	26048	CTAACATCTC ACTGAT	66 524
30	916205	2627	2642	26390	26405	ATGCCCTGC ACACTAG	62 525
	916225	2681	2696	26444	26459	AGAGGAGGC GGAAGCT	25 526
	916245	2711	2726	26474	26489	AAGCCAGGT TCAAGTT	83 527
35	916285	N/A	N/A	4240	4255	ATTAGGACA AGATTCA	75 528
	916305	N/A	N/A	4866	4881	TGTACTTTAG GCTCCT	93 529
	916325	N/A	N/A	5430	5445	AACATATCA	85 530

5						GCATTAG		
	916345	N/A	N/A	5839	5854	CAAGGATGC CACCAAC	84	531
	916365	N/A	N/A	6974	6989	TCATTATGGA AGATGC	0	532
	916385	N/A	N/A	7602	7617	TTAACAACC CTGTCAG	1	533
10	916545	N/A	N/A	12151	12166	GTAACTGGT AGCTCCT	93	534
	916565	N/A	N/A	12338	12353	ACCCATACT GCACCCC	79	535
	916585	N/A	N/A	12957	12972	GCCTATCCC AATTGCC	70	536
15	916605	N/A	N/A	13719	13734	GTCTTTACCA AGACCG	23	537
	916625	N/A	N/A	14248	14263	AACGACAAA TTCATCA	84	538
	916645	N/A	N/A	14788	14803	TGCAATCCC CCTGTAT	17	539
20	916665	N/A	N/A	15598	15613	AATACATAG CAGAGCC	68	540
	916685	N/A	N/A	16366	16381	TGTCATGGT TGCCTCA	70	541
	916705	N/A	N/A	17273	17288	ATAAGGAGT TATGTCT	80	542
25	916725	N/A	N/A	18255	18270	GAATATACC CCACAGC	58	543
	916745	N/A	N/A	19295	19310	GTTACAGGT GCATGTG	75	544
	916764	N/A	N/A	20435	20450	AGTCATCTG GAGTCAC	69	545
30	916784	N/A	N/A	20756	20771	TCAGACAAC CCACTGA	24	546
	916804	N/A	N/A	21046	21061	AGGAATCTG AATCCTA	0	547
	916824	N/A	N/A	21640	21655	GATAATTTCC TAGAGC	29	548
35	916844	N/A	N/A	22699	22714	GAAATAAGT	73	549

					GCTCAGG		
916864	N/A	N/A	23582	23597	CTCCAATCT GATGACT	53	550
916884	N/A	N/A	24347	24362	GAATTCAGG AAGTAGC	50	551

TABLA 9

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915347	26	41	2764	2779	GCATTCCCA GCGCGAC	0	552
915367	58	73	2796	2811	GCTCTCTAC CCTGCCT	9	553
915387	113	128	2851	2866	ATCGGGAAT CGGCTCG	28	554
915407	198	213	2936	2951	CCGCGAAGG ACAAGCT	0	555
915427	253	268	2991	3006	TGCTCGCTC AGGCAGC	0	556
915447	351	366	N/A	N/A	TCTGCTCCA GCGGGAT	1	557
915467	391	406	5965	5980	CTCCTGGCC TTCCGCA	29	558
915487	433	448	6007	6022	TTGCTTAAGT TGAAGG	94	559
915507	456	471	6030	6045	TGCAGAGAC CCTGTCTG	31	560
915527	494	509	6068	6083	GCCGGAGAT GAGCTGG	0	561
915547	515	530	6089	6104	GGTAAGAGA GATGCCT	0	562
915567	563	578	6137	6152	TTTGGACCG AAAGTCA	0	563
915607	703	718	11921	11936	ATGGTTGTTT	35	564

5						TGGCAT		
	915627	758	773	11976	11991	CGTGGACTT GACTTTA	85	565
	915647	831	846	12049	12064	CTCTCGAGA GAAGGTA	7	566
	915667	883	898	13619	13634	TATCCTCGA AGGCATA	0	567
10	915687	959	974	16079	16094	TTCTGAGGA TGACTTC	39	568
	915707	996	1011	16116	16131	TTGCCCAGC TGGGCAT	0	569
	915727	1065	1080	16185	16200	CTAGCAGCT CATCTCC	58	570
15	915747	1136	1151	16256	16271	TGTAGCGAG CCTGGGC	16	571
	915767	1197	1212	19037	19052	GTAGCAAGT TGCAAAT	80	572
	915787	1233	1248	19073	19088	TACAGGGCA GCATTAC	71	573
20	915807	1316	1331	23721	23736	CAACCACAG GACATCG	0	574
	915827	1353	1368	23758	23773	TCAGCACTC GAGTGAA	0	575
	915847	1409	1424	25172	25187	GGAGGCCTG TTGGCTG	0	576
25	915867	1509	1524	25272	25287	TGAGGATGG ACCGCGG	14	577
	915887	1553	1568	25316	25331	ACCAGCAGG TACTTTA	29	578
	915907	1611	1626	25374	25389	AAGTGA CTC ACAGACT	29	579
30	915927	1637	1652	25400	25415	AAAGAATCT GCTAGAC	60	580
	915947	1690	1705	25453	25468	TACACAGCA ATGCGGA	69	581
	915967	1772	1787	25535	25550	AGGCGAAAG GTTGCTT	0	582
35	915987	1793	1808	25556	25571	TTAAGTGCT	82	583

					GGACCGC		
	916007	1819	1834	25582	25597	AATTAACGC ATGCTGA	61 584
5	916027	1864	1879	25627	25642	GGACCCCTCT GCACTGG	43 585
	916047	1888	1903	25651	25666	TAGGGCCAC GAAACAG	80 586
	916067	1918	1933	25681	25696	AACCTCATG CTGGAAC	72 587
10	916087	1961	1976	25724	25739	CCATCACAA GGCCCCC	63 588
	916107	1981	1996	25744	25759	CACATGGGC CAGCCTA	74 589
15	916127	2056	2071	25819	25834	GGACGAACT GCACCCC	5 590
	916146	2106	2121	25869	25884	GTCAAGGTT ATCATCT	88 591
	916166	2143	2158	25906	25921	TCATCTTGTT ACCCCC	90 592
20	916186	2272	2287	26035	26050	TACTAACATC TCACTG	1 593
	916206	2628	2643	26391	26406	AATGCCCTG CACACTA	56 594
25	916226	2682	2697	26445	26460	GAGAGGAGG CGGAAGC	10 595
	916246	2712	2727	26475	26490	TAAGCCAGG TTCAAGT	81 596
	916286	N/A	N/A	4244	4259	TTTCATTAGG ACAAGA	61 597
30	916306	N/A	N/A	4867	4882	GTGTACTTTA GGCTCC	97 598
	916326	N/A	N/A	5431	5446	GAACATATC AGCATT	52 599
35	916346	N/A	N/A	5872	5887	GTAATACTTT TGGCAA	75 600
	916366	N/A	N/A	7069	7084	GGTATTACA AATTATC	10 601
	916386	N/A	N/A	7603	7618	CTTAACAAC	0 602

5						CCTGTCA		
	916546	N/A	N/A	12152	12167	AGTAACTGG TAGCTCC	88	603
	916566	N/A	N/A	12343	12358	CTAATACCC ATACTGC	84	604
	916586	N/A	N/A	12966	12981	AACTTTGCA GCCTATC	85	605
10	916606	N/A	N/A	13739	13754	AGAACTAAG GCAAATC	85	606
	916626	N/A	N/A	14257	14272	GTCTTGGCC AACGACA	0	607
	916646	N/A	N/A	14793	14808	CAGGATGCA ATCCCCC	45	608
15	916666	N/A	N/A	15601	15616	GCCAATACA TAGCAGA	75	609
	916686	N/A	N/A	16630	16645	GTCCATGAA ATCCAGG	0	610
	916706	N/A	N/A	17293	17308	TCTCTTAGG GCACCTC	87	611
20	916726	N/A	N/A	18256	18271	TGAATATACC CCACAG	24	612
	916746	N/A	N/A	19337	19352	AGCTCTAGG AGTCCCC	63	613
25	916765	N/A	N/A	20513	20528	CCAGATTGA GTCTCCT	91	614
	916785	N/A	N/A	20775	20790	AATCAAGTG CCCTCCA	73	615
	916805	N/A	N/A	21211	21226	TGTAGCTGT GTGGTGG	85	616
30	916825	N/A	N/A	21760	21775	TACCATGAT CAGGTCA	0	617
	916845	N/A	N/A	22713	22728	GTAAAGATG TGAGTGA	85	618
35	916865	N/A	N/A	23606	23621	GTTTACAAAA GCTGCC	17	619
	916885	N/A	N/A	24375	24390	TGAACTCCG GCTCAGT	0	620

TABLA 10

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que

tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
5	915348	28	43	2766	2781	GGGCATTCC CAGCGCG	0	621
10	915368	59	74	2797	2812	CGCTCTCTA CCCTGCC	0	622
	915388	114	129	2852	2867	GATCGGGA ATCGGCTC	32	623
	915408	199	214	2937	2952	CCCGCGAA GGACAAGC	6	624
15	915428	275	290	3013	3028	GTCGCGGA GGAGGTGC	0	625
	915448	352	367	N/A	N/A	GTCTGCTCC AGCGGGA	4	626
20	915468	392	407	5966	5981	ACTCCTGGC CTTCCGC	87	627
	915488	434	449	6008	6023	CTTGCTTAA GTTGAAG	0	628
	915508	457	472	6031	6046	TTGCAGAGA CCCTGTC	63	629
25	915528	495	510	6069	6084	TGCCGGAG ATGAGCTG	0	630
	915548	516	531	6090	6105	TGGTAAGAG AGATGCC	18	631
30	915568	564	579	6138	6153	CTTTGGACC GAAAGTC	10	632
	915608	704	719	11922	11937	GATGGTTGT TTTGGCA	98	633
	915628	772	787	11990	12005	ACATGAAGA AAGTTCG	41	634
35	915648	832	847	12050	12065	GCTCTCGAG AGAAGGT	55	635
	915668	884	899	13620	13635	ATATCCTCG AAGGCAT	33	636

5

10

15

20

25

30

35

915688	962	977	16082	16097	CCCTTCTGA GGATGAC	11	637
915708	998	1013	16118	16133	GTTTGCCCA GCTGGGC	0	638
915728	1067	1082	16187	16202	GTCTAGCAG CTCATCT	68	639
915748	1137	1152	16257	16272	CTGTAGCGA GCCTGGG	0	640
915768	1198	1213	19038	19053	GGTAGCAA GTTGCAAA	90	641
915788	1234	1249	19074	19089	GTACAGGG CAGCATTA	69	642
915808	1317	1332	23722	23737	GCAACCACA GGACATC	51	643
915828	1354	1369	23759	23774	ATCAGCACT CGAGTGA	0	644
915848	1410	1425	25173	25188	GGGAGGCC TGTTGGCT	17	645
915868	1510	1525	25273	25288	CTGAGGATG GACCGCG	53	646
915888	1554	1569	25317	25332	CACCAGCA GGTACTTT	0	647
915908	1612	1627	25375	25390	CAAGTGACT CACAGAC	91	648
915928	1639	1654	25402	25417	TGAAAGAAT CTGCTAG	59	649
915948	1691	1706	25454	25469	CTACACAGC AATGCGG	20	650
915968	1773	1788	25536	25551	CAGGCGAA AGGTTGCT	60	651
915988	1794	1809	25557	25572	GTTAAGTGC TGGACCG	86	652
916008	1820	1835	25583	25598	GAATTAACG CATGCTG	88	653
916028	1865	1880	25628	25643	GGGACCCT CTGCACTG	0	654
916048	1889	1904	25652	25667	ATAGGGCCA CGAAACA	75	655

5

10

15

20

25

30

35

916068	1919	1934	25682	25697	GAACCTCAT GCTGGAA	72	656
916088	1962	1977	25725	25740	CCCATCACA AGGCCCC	37	657
916108	1984	1999	25747	25762	TCACACATG GGCCAGC	84	658
916128	2079	2094	25842	25857	CTGACAGG CAGTGTCTG	10	659
916147	2107	2122	25870	25885	AGTCAAGGT TATCATC	81	660
916167	2144	2159	25907	25922	ATCATCTTG TTACCCC	88	661
916187	2276	2291	26039	26054	ATTCTACTA ACATCTC	90	662
916207	2629	2644	26392	26407	GAATGCCCT GCACACT	72	663
916227	2691	2706	26454	26469	GCTCCAGTG GAGAGGA	14	664
916247	2713	2728	26476	26491	ATAAGCCAG GTTCAAG	88	665
916287	N/A	N/A	4308	4323	GTGAGAAAC AAACCCT	92	666
916307	N/A	N/A	4882	4897	TCTATACCA GAGTGAG	84	667
916327	N/A	N/A	5514	5529	AGGAATGAG TCTCCCA	17	668
916347	N/A	N/A	5873	5888	GGTAATACT TTTGGCA	70	669
916367	N/A	N/A	7106	7121	CGCTTATGA AAGCATC	0	670
916387	N/A	N/A	7605	7620	CCCTTAACA ACCCTGT	28	671
916547	N/A	N/A	12167	12182	TTTGATTGT GCAGACA	98	672
916567	N/A	N/A	12345	12360	TCCTAATAC CCATACT	74	673
916587	N/A	N/A	12969	12984	ACAAACTTT GCAGCCT	95	674

5	916607	N/A	N/A	13742	13757	GTTAGAACT AAGGCAA	94	675
	916627	N/A	N/A	14301	14316	GAGCAGATA AATACAC	91	676
	916647	N/A	N/A	14892	14907	TGGTATCTC GCTTCCT	0	677
	916667	N/A	N/A	15613	15628	TAAAGCCAC GCAGCCA	46	678
	916687	N/A	N/A	16656	16671	CCAGATGCA GGACCCC	0	679
10	916707	N/A	N/A	17326	17341	AAACTAATG CACCTGG	43	680
	916727	N/A	N/A	18257	18272	CTGAATATA CCCCACA	75	681
	916747	N/A	N/A	19360	19375	AGCTGCTAT GTGAGGC	12	682
	916766	N/A	N/A	20520	20535	TCAGTAACC AGATTGA	25	683
	916786	N/A	N/A	20778	20793	TTTAATCAA GTGCCCT	81	684
20	916806	N/A	N/A	21216	21231	CAGGATGTA GCTGTGT	84	685
	916826	N/A	N/A	21887	21902	TAAGATCCC ATCTTAC	13	686
	916846	N/A	N/A	22739	22754	AAAGTAAAC ACCCACC	42	687
	916866	N/A	N/A	23625	23640	GCTTACAAC ACTACCC	57	688
	916886	N/A	N/A	24393	24408	GTAATGGGA GCCAGGC	38	689
25								
30								

TABLA 11

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
		Sitio de inicio						

5	915349	29	44	2767	2782	AGGGCATTC CCAGCGC	0	690
	915369	60	75	2798	2813	GCGCTCTCT ACCCTGC	23	691
	915389	115	130	2853	2868	GGATCGGGA ATCGGCT	54	692
	915409	200	215	2938	2953	GCCCGCGAA GGACAAG	32	693
	915429	276	291	3014	3029	CGTCGCGGA GGAGGTG	0	694
10	915449	364	379	5938	5953	AGGACCTGC AGAGTCT	21	695
	915469	394	409	5968	5983	CGACTCCTG GCCTTCC	59	696
	915489	435	450	6009	6024	ACTTGCTTAA GTTGAA	86	697
	915509	466	481	6040	6055	GGGAGGCAT TTGCAGA	57	698
	915529	496	511	6070	6085	TTGCCGGAG ATGAGCT	40	699
20	915549	518	533	6092	6107	TCTG GTAAG AGAGATG	61	700
	915569	565	580	6139	6154	TCTTTGGAC CGAAAGT	9	701
	915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	99	702
	915629	776	791	11994	12009	GTCCACATG AAGAAAG	32	703
	915649	833	848	12051	12066	AGCTCTCGA GAGAAGG	36	704
30	915669	885	900	13621	13636	AATATCCTC GAAGGCA	55	705
	915689	969	984	16089	16104	GATCCATCC CTTCTGA	20	706
	915709	999	1014	16119	16134	TGTTTGCCC AGCTGGG	5	707
	915729	1077	1092	16197	16212	GACGCAGGT GGTCTAG	0	708

5	915749	1138	1153	N/A	N/A	GCTGTAGCG AGCCTGG	71	709
	915769	1200	1215	19040	19055	TGGGTAGCA AGTTGCA	81	710
	915789	1235	1250	19075	19090	GGTACAGGG CAGCATT	88	711
	915809	1318	1333	23723	23738	TGCAACCAC AGGACAT	40	712
	915829	1355	1370	23760	23775	CATCAGCAC TCGAGTG	0	713
10	915849	1424	1439	25187	25202	CTCAGGTGT GCATGGG	61	714
	915869	1511	1526	25274	25289	CCTGAGGAT GGACCGC	70	715
	915889	1556	1571	25319	25334	AGCACCAGC AGGTACT	35	716
15	915909	1613	1628	25376	25391	TCAAGTGAC TCACAGA	84	717
	915929	1645	1660	25408	25423	CACCTCTGA AAGAATC	89	718
	915949	1692	1707	25455	25470	ACTACACAG CAATGCG	33	719
20	915969	1774	1789	25537	25552	ACAGGCGAA AGGTTGC	88	720
	915989	1795	1810	25558	25573	AGTTAAGTG CTGGACC	84	721
	916009	1823	1838	25586	25601	GCTGAATTA ACGCATG	67	722
25	916029	1866	1881	25629	25644	AGGGACCCT CTGCACT	15	723
	916049	1890	1905	25653	25668	AATAGGGCC ACGAAAC	52	724
	916069	1920	1935	25683	25698	AGAACCTCA TGCTGGA	85	725
30	916089	1963	1978	25726	25741	CCCCATCAC AAGGCCC	20	726
	916109	1985	2000	25748	25763	ATCACACAT GGGCCAG	72	727

5	916129	2080	2095	25843	25858	CCTGACAGG CAGTGTC	15	728
	916148	2108	2123	25871	25886	TAGTCAAGG TTATCAT	87	729
	916168	2146	2161	25909	25924	TTATCATCTT GTTACC	82	730
	916188	2279	2294	26042	26057	CTTATTCTAC TAACAT	87	731
	916208	2630	2645	26393	26408	TGAATGCCC TGCACAC	68	732
10	916228	2692	2707	26455	26470	TGCTCCAGT GGAGAGG	80	733
	916248	2726	2741	26489	26504	GTCCCTGCA GAAAATA	0	734
	916288	N/A	N/A	4337	4352	AGCATACCA CACCCCA	75	735
15	916308	N/A	N/A	5086	5101	GGACATGCT CAGCAGC	68	736
	916328	N/A	N/A	5533	5548	TGCTGTAGG CCTCAGC	0	737
	916348	N/A	N/A	5874	5889	TGGTAATACT TTTGGC	86	738
20	916368	N/A	N/A	7132	7147	GTAAATGGA GTCCTTC	80	739
	916388	N/A	N/A	7612	7627	CATAATCCC CTTAACA	32	740
	916548	N/A	N/A	12195	12210	TTAACCATCA AGGACA	77	741
25	916568	N/A	N/A	12665	12680	TCTTAGTGG CTGGGTA	85	742
	916588	N/A	N/A	12973	12988	CCTAACAAA CTTTGCA	32	743
	916608	N/A	N/A	13749	13764	ACTAAGTGTT AGAACT	76	744
30	916628	N/A	N/A	14338	14353	CTGCAGTAT CCCTAGC	0	745
	916648	N/A	N/A	15012	15027	TCCCATCGG TCATTTC	45	746

5

10

15

20

25

916668	N/A	N/A	15682	15697	GAAACCACT ATCATCA	62	747
916688	N/A	N/A	16671	16686	GTAATAGGC CAAGTCC	0	748
916708	N/A	N/A	17327	17342	CAAACCTAAT GCACCTG	66	749
916728	N/A	N/A	18332	18347	CCAATATCAT AGCTGA	85	750
916748	N/A	N/A	19376	19391	CACAAGAGA CTGGACC	64	751
916767	N/A	N/A	20551	20566	TACTATGGG ATGAGTA	0	752
916787	N/A	N/A	20779	20794	TTTAAATCAA GTGCCC	38	753
916807	N/A	N/A	21218	21233	GGCAGGATG TAGCTGT	63	754
916827	N/A	N/A	21947	21962	AGTCAAACA TCTTCCT	50	755
916847	N/A	N/A	22759	22774	CAGACTAAC TTACTAA	77	756
916867	N/A	N/A	23626	23641	AGCTTACAA CACTACC	13	757
916887	N/A	N/A	24505	24520	ATGCTACGG GCTCTCA	0	758

TABLA 12

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915350	30	45	2768	2783	CAGGGCATT CCCAGCG	0	759
915370	82	97	2820	2835	CAGCTCCGC CCGGCGC	14	760
915390	130	145	2868	2883	TTAGGATCT GGGTCGG	88	761

5	915410	201	216	2939	2954	AGCCCGCGA AGGACAA	0	762
	915430	295	310	3033	3048	GCGCCGAAC AACATGC	0	763
	915450	366	381	5940	5955	AGAGGACCT GCAGAGT	83	764
	915470	395	410	5969	5984	CCGACTCCT GGCCTTC	68	765
	915490	436	451	6010	6025	AACTTGCTTA AGTTGA	41	766
10	915510	467	482	6041	6056	CGGGAGGCA TTTGCAG	44	767
	915530	497	512	6071	6086	TTTGCCGGA GATGAGC	92	768
	915550	519	534	6093	6108	CTCTGGTAA GAGAGAT	20	769
	915570	566	581	6140	6155	GTCTTTGGA CCGAAAG	19	770
	915590	627	642	7857	7872	GAGGGATAA GGCCACT	83	771
20	915610	706	721	11924	11939	GTGATGGTT GTTTTGG	97	772
	915630	782	797	12000	12015	GGTGATGTC CACATGA	87	773
	915650	834	849	12052	12067	AAGCTCTCG AGAGAAG	44	774
	915670	887	902	13623	13638	CAAATATCCT CGAAGG	0	775
	915690	970	985	16090	16105	GGATCCATC CCTTCTG	0	776
25	915710	1003	1018	16123	16138	CTCATGTTTG CCCAGC	68	777
	915730	1078	1093	16198	16213	AGACGCAGG TGGTCTA	0	778
	915750	1139	1154	N/A	N/A	TGCTGTAGC GAGCCTG	56	779
	915770	1201	1216	19041	19056	ATGGGTAGC AAGTTGC	79	780
30								
35								

5	915790	1247	1262	19087	19102	TTCCACAGG CAGGGTA	48	781
	915810	1320	1335	23725	23740	ACTGCAACC ACAGGAC	22	782
	915830	1356	1371	23761	23776	ACATCAGCA CTCGAGT	0	783
	915850	1427	1442	25190	25205	CTGCTCAGG TGTGCAT	10	784
	915870	1512	1527	25275	25290	ACCTGAGGA TGGACCG	69	785
10	915890	1557	1572	25320	25335	CAGCACCAG CAGGTAC	62	786
	915910	1617	1632	25380	25395	CTCCTCAAG TGACTION	83	787
	915930	1648	1663	25411	25426	TAGCACCTC TGAAAGA	55	788
	915950	1693	1708	25456	25471	CACTACACA GCAATGC	74	789
	915970	1775	1790	25538	25553	CACAGGCGA AAGGTTG	72	790
20	915990	1797	1812	25560	25575	AGAGTTAAG TGCTGGA	92	791
	916010	1824	1839	25587	25602	AGCTGAATT AACGCAT	0	792
	916030	1867	1882	25630	25645	AAGGGACCC TCTGCAC	38	793
	916050	1891	1906	25654	25669	TAATAGGGC CACGAAA	53	794
	916070	1921	1936	25684	25699	AAGAACCTC ATGCTGG	24	795
25	916090	1964	1979	25727	25742	CCCCATCA CAAGGCC	24	796
	916110	1986	2001	25749	25764	GATCACACA TGGGCCA	0	797
	916130	2081	2096	25844	25859	ACCTGACAG GCAGTGT	54	798
	916149	2109	2124	25872	25887	GTAGTCAAG GTTATCA	87	799

5

10

15

20

25

30

35

916169	2154	2169	25917	25932	TAAGTAGATT ATCATC	79	800
916189	2282	2297	26045	26060	AGGCTTATT CTACTAA	85	801
916209	2631	2646	26394	26409	GTGAATGCC CTGCACA	59	802
916229	2693	2708	26456	26471	GTGCTCCAG TGGAGAG	54	803
916249	2727	2742	26490	26505	GGTCCCTGC AGAAAAT	38	804
916289	N/A	N/A	4338	4353	AAGCATACC ACACCCC	79	805
916309	N/A	N/A	5278	5293	AATCTTGGG ATGCACA	95	806
916329	N/A	N/A	5569	5584	CATCATGGC TTCCAGT	79	807
916349	N/A	N/A	5879	5894	TGGGATGGT AATACTT	0	808
916369	N/A	N/A	7134	7149	AAGTAAATG GAGTCCT	5	809
916389	N/A	N/A	7615	7630	TTGCATAATC CCCTTA	33	810
916409	N/A	N/A	8165	8180	TTAACTAGAT CACTGA	58	811
916429	N/A	N/A	9109	9124	TCCTAATGC GAGTCCC	86	812
916449	N/A	N/A	9522	9537	TGCTGCTGG GTGCACT	45	813
916469	N/A	N/A	10199	10214	GGTGATGAC ACAGCAT	94	814
916489	N/A	N/A	10382	10397	GCCATGTAC AACTTTT	52	815
916509	N/A	N/A	11152	11167	TACAATTTGG ACAGAG	71	816
916529	N/A	N/A	11546	11561	ACCTATAGG AGTGCCC	35	817
916549	N/A	N/A	12204	12219	TTATTTCCGT TAACCA	97	818

5	916569	N/A	N/A	12672	12687	AGAATCATCT TAGTGG	94	819
	916589	N/A	N/A	12989	13004	CGGAATAAG CCTCCAC	0	820
	916609	N/A	N/A	13752	13767	GGCACTAAG TGTTAGA	57	821
	916629	N/A	N/A	14375	14390	TCTCACAAG GCTGGCA	84	822
	916649	N/A	N/A	15137	15152	GCCATACCG GCTCCCT	30	823
10	916669	N/A	N/A	15691	15706	GGCCTTACA GAAACCA	15	824
	916689	N/A	N/A	16672	16687	AGTAATAGG CCAAGTC	16	825
	916709	N/A	N/A	17328	17343	ACAACTAAT GCACCT	42	826
	916729	N/A	N/A	18333	18348	TCCAATATCA TAGCTG	32	827
	916749	N/A	N/A	19445	19460	CTACTAGGC ATCTCTA	32	828
15	916768	N/A	N/A	20553	20568	CTTACTATG GGATGAG	83	829
	916788	N/A	N/A	20808	20823	TAATATTCAG ACCAGG	94	830
	916808	N/A	N/A	21252	21267	CCATGCATG GCACAGT	4	831
	916828	N/A	N/A	21968	21983	AGACAGGAA TCCAACC	0	832
	916848	N/A	N/A	22767	22782	GGACATGAC AGACTAA	96	833
20	916868	N/A	N/A	23637	23652	GCAGACACA ACAGCTT	40	834
	916888	N/A	N/A	24507	24522	CCATGCTAC GGGCTCT	0	835

TABLA 13

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

5

10

15

20

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915351	33	48	2771	2786	GGCCAGGGC ATTCCCA	0	836
915371	83	98	2821	2836	GCAGCTCCG CCCGGCG	2	837
915391	132	147	2870	2885	GGTTAGGAT CTGGGTC	54	838
915411	222	237	2960	2975	GGTAGAAGC CCAGGAA	57	839
915431	321	336	3059	3074	CGACGCAGT GCAACGC	49	840
915451	368	383	5942	5957	TGAGAGGAC CTGCAGA	0	841
915471	400	415	5974	5989	ATGTTCCGA CTCCTGG	82	842
915491	437	452	6011	6026	GAAGTTGCT TAAGTTG	23	843
915511	468	483	6042	6057	CCGGGAGGC ATTTGCA	0	844
915531	498	513	6072	6087	TTTTGCCGG AGATGAG	84	845
915551	520	535	6094	6109	ACTCTGGTA AGAGAGA	5	846
915571	567	582	6141	6156	CGTCTTTGG ACCGAAA	64	847
915611	708	723	11926	11941	CGGTGATGG TTGTTTT	98	848
915631	783	798	12001	12016	TGGTGATGT CCACATG	0	849
915651	835	850	12053	12068	AAAGCTCTC GAGAGAA	35	850
915671	890	905	13626	13641	ATCCAAATAT CCTCGA	42	851
915691	971	986	16091	16106	AGGATCCAT	0	852

5

10

15

20

25

30

35

					CCCTTCT		
915711	1005	1020	16125	16140	GACTCATGT TTGCCCA	73	853
915731	1079	1094	16199	16214	GAGACGCAG GTGGTCT	0	854
915751	1140	1155	N/A	N/A	GTGCTGTAG CGAGCCT	0	855
915771	1202	1217	19042	19057	AATGGGTAG CAAGTTG	80	856
915791	1248	1263	19088	19103	ATTCCACAG GCAGGGT	37	857
915811	1327	1342	23732	23747	GTCACCCAC TGCAACC	52	858
915831	1357	1372	23762	23777	CACATCAGC ACTCGAG	29	859
915851	1429	1444	25192	25207	TCCTGCTCA GGTGTGC	2	860
915871	1513	1528	25276	25291	GACCTGAGG ATGGACC	20	861
915891	1558	1573	25321	25336	TCAGCACCA GCAGGTA	68	862
915911	1620	1635	25383	25398	CGCCTCCTC AAGTGAC	48	863
915931	1652	1667	25415	25430	ACTTTAGCA CCTCTGA	93	864
915951	1695	1710	25458	25473	GTCACTACA CAGCAAT	84	865
915971	1776	1791	25539	25554	GCACAGGCG AAAGGTT	74	866
915991	1798	1813	25561	25576	TAGAGTTAA GTGCTGG	84	867
916011	1825	1840	25588	25603	CAGCTGAAT TAACGCA	0	868
916031	1868	1883	25631	25646	TAAGGGACC CTCTGCA	54	869
916051	1892	1907	25655	25670	TTAATAGGG CCACGAA	75	870
916071	1922	1937	25685	25700	TAAGAACCT	56	871

					CATGCTG		
	916091	1965	1980	25728	25743	CCCCCATC ACAAGGC	9 872
5	916111	1987	2002	25750	25765	AGATCACAC ATGGGCC	26 873
	916131	2084	2099	25847	25862	ACCACCTGA CAGGCAG	80 874
	916150	2110	2125	25873	25888	AGTAGTCAA GGTTATC	92 875
10	916170	2174	2189	25937	25952	TGAAAAAGG TGTTCTA	49 876
	916190	2283	2298	26046	26061	AAGGCTTATT CTACTA	79 877
15	916210	2633	2648	26396	26411	AGGTGAATG CCCTGCA	71 878
	916230	2694	2709	26457	26472	TGTGCTCCA GTGGAGA	75 879
	916250	2728	2743	26491	26506	TGGTCCCTG CAGAAAA	79 880
20	916290	N/A	N/A	4397	4412	TGCCTACTG GCTCACA	14 881
	916310	N/A	N/A	5279	5294	AAATCTTGG GATGCAC	94 882
25	916330	N/A	N/A	5572	5587	TGACATCAT GGCTTCC	93 883
	916350	N/A	N/A	6158	6173	GCTTACATC CACGACT	0 884
	916370	N/A	N/A	7135	7150	CAAGTAAAT GGAGTCC	77 885
30	916390	N/A	N/A	7620	7635	ATCTATTGCA TAATCC	86 886
	916550	N/A	N/A	12205	12220	TTTATTTCG TTAACC	96 887
35	916570	N/A	N/A	12694	12709	TTCTTGACC GTGTTTC	98 888
	916590	N/A	N/A	12990	13005	CCGGAATAA GCCTCCA	47 889
	916610	N/A	N/A	13822	13837	TGTACAATG	69 890

5

10

15

20

25

30

					GGACGGA		
916630	N/A	N/A	14418	14433	ATCGACACA GCATCAC	92	891
916650	N/A	N/A	15138	15153	TGCCATACC GGCTCCC	0	892
916670	N/A	N/A	15758	15773	GGTTTATAAC AACTGA	89	893
916690	N/A	N/A	16722	16737	GCCTTGAGG TGGGTGG	0	894
916710	N/A	N/A	17512	17527	AGTCATGGG ATGTGCA	58	895
916730	N/A	N/A	18395	18410	ATGTTTGGA AGTCGCC	92	896
916750	N/A	N/A	19473	19488	AAGGATCCT GCTTCTA	9	897
916769	N/A	N/A	20554	20569	GCTTACTAT GGGATGA	62	898
916789	N/A	N/A	20809	20824	GTAATATTCA GACCAG	96	899
916809	N/A	N/A	21254	21269	ATCCATGCA TGGCACA	72	900
916829	N/A	N/A	21979	21994	GTCAGACAC GGAGACA	0	901
916849	N/A	N/A	23110	23125	GGCTTTTGA AGGAGAG	84	902
916869	N/A	N/A	23787	23802	TATTTACCTG GAGGCG	0	903
916889	N/A	N/A	24612	24627	CAAATCGGA TCTTTGC	44	904

TABLA 14

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915352	34	49	2772	2787	CGGCCAGGG	0	905

5

10

15

20

25

30

35

					CATTCCC		
915372	86	101	2824	2839	GCAGCAGCT CCGCCCCG	48	906
915392	135	150	2873	2888	GCGGGTTAG GATCTGG	25	907
915412	225	240	2963	2978	CGTGGTAGA AGCCCAG	2	908
915432	322	337	3060	3075	CCGACGCAG TGCAACG	31	909
915452	371	386	5945	5960	ATCTGAGAG GACCTGC	72	910
915472	401	416	5975	5990	AATGTTCCG ACTCCTG	77	911
915492	438	453	6012	6027	GGAAGTTGC TTAAGTT	55	912
915512	469	484	6043	6058	GCCGGGAG GCATTTGC	3	913
915532	499	514	6073	6088	ATTTTGCCG GAGATGA	86	914
915552	521	536	6095	6110	CACTCTGGT AAGAGAG	8	915
915612	709	724	11927	11942	ACGGTGATG GTTGTTT	87	916
915632	787	802	12005	12020	AGCTTGGTG ATGTCCA	38	917
915652	836	851	12054	12069	AAAAGCTCT CGAGAGA	0	918
915672	891	906	13627	13642	CATCCAAATA TCCTCG	82	919
915692	972	987	16092	16107	CAGGATCCA TCCCTTC	0	920
915712	1006	1021	16126	16141	AGACTCATG TTTGCCC	77	921
915732	1081	1096	16201	16216	CTGAGACGC AGGTGGT	87	922
915752	1141	1156	N/A	N/A	AGTGCTGTA GCGAGCC	1	923
915772	1203	1218	19043	19058	TAATGGGTA	77	924

5

10

15

20

25

30

35

					GCAAGTT		
915792	1257	1272	19097	19112	CAATGGCAG ATTCCAC	56	925
915812	1328	1343	23733	23748	GGTCACCCA CTGCAAC	58	926
915832	1358	1373	23763	23778	ACACATCAG CACTCGA	66	927
915852	1430	1445	25193	25208	GTCCTGCTC AGGTGTG	52	928
915872	1518	1533	25281	25296	GGCTGGACC TGAGGAT	0	929
915892	1570	1585	25333	25348	GTGGAGAGC CCCTCAG	47	930
915912	1621	1636	25384	25399	TCGCCTCCT CAAGTGA	8	931
915932	1654	1669	25417	25432	AAACTTTAGC ACCTCT	90	932
915952	1696	1711	25459	25474	GGTCACTAC ACAGCAA	82	933
915972	1777	1792	25540	25555	TGCACAGGC GAAAGGT	64	934
915992	1799	1814	25562	25577	TTAGAGTTAA GTGCTG	91	935
916012	1826	1841	25589	25604	CCAGCTGAA TTAACGC	32	936
916032	1869	1884	25632	25647	GTAAGGGAC CCTCTGC	73	937
916052	1894	1909	25657	25672	CATTAATAG GGCCACG	81	938
916072	1923	1938	25686	25701	CTAAGAACC TCATGCT	70	939
916092	1966	1981	25729	25744	ACCCCCCAT CACAAGG	30	940
916112	1988	2003	25751	25766	AAGATCACA CATGGGC	86	941
916132	2085	2100	25848	25863	GACCACCTG ACAGGCA	61	942
916151	2111	2126	25874	25889	TAGTAGTCA	88	943

5

10

15

20

25

30

35

					AGGTTAT		
916171	2176	2191	25939	25954	GGTGAAAAA GGTGTTTC	84	944
916191	2284	2299	26047	26062	TAAGGCTTAT TCTACT	76	945
916211	2634	2649	26397	26412	GAGGTGAAT GCCCTGC	0	946
916231	2695	2710	26458	26473	GTGTGCTCC AGTGGAG	87	947
916251	2729	2744	26492	26507	CTGGTCCCT GCAGAAA	67	948
916291	N/A	N/A	4419	4434	CAATGCTAC TTGCCCC	68	949
916311	N/A	N/A	5280	5295	TAAATCTTGG GATGCA	94	950
916331	N/A	N/A	5576	5591	ACAATGACA TCATGGC	97	951
916351	N/A	N/A	6165	6180	GCAAACCTGC TTACATC	0	952
916371	N/A	N/A	7172	7187	GTTAGACGC GCCAGGC	7	953
916391	N/A	N/A	7624	7639	TCTCATCTAT TGCATA	0	954
916551	N/A	N/A	12206	12221	TTTTATTTCC GTTAAC	73	955
916571	N/A	N/A	12714	12729	TAAACTACC GAACGCA	96	956
916591	N/A	N/A	12991	13006	CCCGGAATA AGCCTCC	47	957
916611	N/A	N/A	13823	13838	CTGTACAAT GGGACGG	23	958
916631	N/A	N/A	14422	14437	TCCCATCGA CACAGCA	95	959
916651	N/A	N/A	15206	15221	GGAATATTG CCAGGTA	95	960
916671	N/A	N/A	15759	15774	TGGTTTATAA CAACTG	29	961
916691	N/A	N/A	16746	16761	ATTAGGAGA	55	962

					GGTCTCA		
916711	N/A	N/A	17602	17617	CTTGATAGT GAATGTG	90	963
916731	N/A	N/A	18859	18874	GGCACTCAC AAAAGCG	10	964
916751	N/A	N/A	20182	20197	CCCTATGTT CTACTTT	54	965
916770	N/A	N/A	20572	20587	CAACATCTCT AGCTGG	82	966
916790	N/A	N/A	20810	20825	GGTAATATTC AGACCA	0	967
916810	N/A	N/A	21265	21280	TGAAGCTAC AGATCCA	74	968
916830	N/A	N/A	22042	22057	GGAAATCTG TCAGAGC	18	969
916850	N/A	N/A	23142	23157	GAATCTAGG AAGGCGA	77	970
916870	N/A	N/A	23789	23804	AGTATTTACC TGGAGG	0	971
916890	N/A	N/A	24738	24753	AGCCTTAGG AAGCCTC	16	972

TABLA 15

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

25	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
30	915353	35	50	2773	2788	TCGGCCAGG GCATTCC	0	973
	915373	87	102	2825	2840	CGCAGCAGC TCCGCCC	0	974
35	915393	136	151	2874	2889	CGCGGGTTA GGATCTG	0	975
	915413	239	254	2977	2992	GCGGGTTCG CCCGACG	0	976
	915433	325	340	3063	3078	ACGCCGACG	0	977

5

10

15

20

25

30

35

					CAGTGCA		
915453	372	387	5946	5961	GATCTGAGA GGACCTG	24	978
915473	402	417	5976	5991	CAATGTTCC GACTCCT	73	979
915493	441	456	6015	6030	GGAGGAACT TGCTTAA	87	980
915513	470	485	6044	6059	GGCCGGGA GGCATTG	0	981
915533	500	515	6074	6089	TATTTTGCCG GAGATG	75	982
915553	522	537	6096	6111	AACTCTGG TAAGAGA	0	983
915613	710	725	11928	11943	CACGGTGAT GGTTGTT	64	984
915633	788	803	12006	12021	GAGCTTGGT GATGTCC	74	985
915653	837	852	12055	12070	CAAAAGCTC TCGAGAG	0	986
915673	892	907	13628	13643	GCATCCAAA TATCCTC	81	987
915693	973	988	16093	16108	TCAGGATCC ATCCCTT	10	988
915713	1007	1022	16127	16142	CAGACTCAT GTTTGCC	0	989
915733	1082	1097	16202	16217	GCTGAGACG CAGGTGG	64	990
915753	1142	1157	N/A	N/A	CAGTGCTGT AGCGAGC	0	991
915773	1204	1219	19044	19059	CTAATGGGT AGCAAGT	72	992
915793	1258	1273	19098	19113	GCAATGGCA GATTCCA	57	993
915813	1329	1344	23734	23749	AGGTCACCC ACTGCAA	56	994
915833	1359	1374	23764	23779	GACACATCA GCACTCG	43	995
915853	1431	1446	25194	25209	AGTCCTGCT	66	996

5

10

15

20

25

30

35

					CAGGTGT		
915873	1525	1540	25288	25303	AAGTTCAGG CTGGACC	54	997
915893	1571	1586	25334	25349	GGTGGAGAG CCCCTCA	0	998
915913	1622	1637	25385	25400	CTCGCCTCC TCAAGTG	52	999
915933	1660	1675	25423	25438	GATGGGAAA CTTTAGC	85	1000
915953	1697	1712	25460	25475	GGGTCACTA CACAGCA	78	1001
915973	1778	1793	25541	25556	CTGCACAGG CGAAAGG	35	1002
915993	1800	1815	25563	25578	ATTAGAGTTA AGTGCT	63	1003
916013	1827	1842	25590	25605	ACCAGCTGA ATTAACG	66	1004
916033	1873	1888	25636	25651	GTCAGTAAG GGACCCT	52	1005
916053	1897	1912	25660	25675	GACCATTAAT AGGGCC	51	1006
916073	1924	1939	25687	25702	TCTAAGAAC CTCATGC	55	1007
916093	1967	1982	25730	25745	TACCCCCCA TCACAAG	15	1008
916113	1990	2005	25753	25768	ACAAGATCA CACATGG	72	1009
916133	2086	2101	25849	25864	AGACCACCT GACAGGC	79	1010
916152	2112	2127	25875	25890	TTAGTAGTCA AGGTTA	84	1011
916172	2177	2192	25940	25955	AGGTGAAAA AGGTGTT	88	1012
916192	2285	2300	26048	26063	TTAAGGCTTA TTCTAC	82	1013
916212	2635	2650	26398	26413	TGAGGTGAA TGCCCTG	58	1014
916232	2696	2711	26459	26474	TGTGTGCTC	89	1015

5

10

15

20

25

30

35

					CAGTGGA		
916252	2730	2745	26493	26508	GCTGGTCCC TGCAGAA	44	1016
916272	N/A	N/A	3328	3343	GGGACGCAC GAGAGTC	0	1017
916292	N/A	N/A	4432	4447	GTCAATAGC TTCACAA	86	1018
916312	N/A	N/A	5281	5296	ATAAATCTTG GGATGC	92	1019
916332	N/A	N/A	5577	5592	CACAATGAC ATCATGG	95	1020
916352	N/A	N/A	6170	6185	GATAAGCAA ACTGCTT	19	1021
916372	N/A	N/A	7192	7207	GAGGATGCA ACTGGCT	84	1022
916392	N/A	N/A	7644	7659	TCGGACTTC AGGCCCA	0	1023
916552	N/A	N/A	12208	12223	CCTTTTATTT CCGTTA	97	1024
916572	N/A	N/A	12745	12760	GCATACTAA AACCACC	85	1025
916592	N/A	N/A	13375	13390	GACTTTGCA GGCACCC	92	1026
916612	N/A	N/A	13909	13924	TGACATCCC AGTTCAA	30	1027
916632	N/A	N/A	14427	14442	TACTTTCCCA TCGACA	81	1028
916652	N/A	N/A	15207	15222	AGGAATATT GCCAGGT	88	1029
916672	N/A	N/A	15768	15783	GGTTAGTGT TGGTTTA	92	1030
916692	N/A	N/A	16790	16805	CATTCGATG GAGGTTT	58	1031
916712	N/A	N/A	17629	17644	GGCGGATTT CCCCACT	11	1032
916732	N/A	N/A	18894	18909	TAAAATACG CCCGTCC	7	1033
916752	N/A	N/A	20183	20198	TCCCTATGTT	32	1034

5

10

15

					CTACTT		
916771	N/A	N/A	20574	20589	ATCAACATCT CTAGCT	46	1035
916791	N/A	N/A	20811	20826	GGGTAATAT TCAGACC	43	1036
916811	N/A	N/A	21313	21328	TTTACTAGAG ACTCTG	69	1037
916831	N/A	N/A	22071	22086	GTAGGATAG GACTAGA	45	1038
916851	N/A	N/A	23219	23234	ATAAATGCCT GACCAC	64	1039
916871	N/A	N/A	23861	23876	TGTTTCTAGA ATGTCG	68	1040
916891	N/A	N/A	24873	24888	GCCTATCAG TTTCCCC	0	1041

TABLA 16

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

20

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915354	36	51	2774	2789	CTCGGCCAG GGCATTC	0	1042
915374	89	104	2827	2842	TCCGCAGCA GCTCCGC	60	1043
915394	137	152	2875	2890	GCGCGGGTT AGGATCT	0	1044
915414	240	255	2978	2993	AGCGGGTCG CCCCGAC	21	1045
915434	337	352	3075	3090	ATACCGGAG AGGACGC	85	1046
915454	374	389	5948	5963	AAGATCTGA GAGGACC	24	1047
915474	403	418	5977	5992	CCAATGTTC CGACTCC	95	1048
915494	442	457	6016	6031	CGGAGGAAC	93	1049

5

10

15

20

25

30

35

					TTGCTTA		
915514	471	486	6045	6060	TGGCCGGGA GGCATTT	0	1050
915534	501	516	6075	6090	CTATTTTGCC GGAGAT	87	1051
915554	523	538	6097	6112	GACACTCTG GTAAGAG	26	1052
915614	711	726	11929	11944	ACACGGTGA TGGTTGT	46	1053
915634	791	806	12009	12024	ACTGAGCTT GGTGATG	87	1054
915654	838	853	12056	12071	ACAAAAGCT CTCGAGA	0	1055
915674	900	915	13636	13651	ACCTGAATG CATCCAA	93	1056
915694	974	989	16094	16109	CTCAGGATC CATCCCT	43	1057
915714	1008	1023	16128	16143	CCAGACTCA TGTTTGC	0	1058
915734	1083	1098	16203	16218	TGCTGAGAC GCAGGTG	50	1059
915754	1143	1158	N/A	N/A	TCAGTGCTG TAGCGAG	42	1060
915774	1208	1223	19048	19063	TATCCTAATG GGTAGC	53	1061
915794	1260	1275	19100	19115	TCGCAATGG CAGATTC	67	1062
915814	1333	1348	23738	23753	TGTGAGGTC ACCCACT	0	1063
915834	1360	1375	23765	23780	AGACACATC AGCACTC	24	1064
915854	1432	1447	25195	25210	CAGTCCTGC TCAGGTG	54	1065
915874	1526	1541	25289	25304	GAAGTTCAG GCTGGAC	75	1066
915894	1572	1587	25335	25350	AGGTGGAGA GCCCTC	0	1067
915914	1623	1638	25386	25401	ACTCGCCTC	0	1068

5

10

15

20

25

30

35

					CTCAAGT		
915934	1661	1676	25424	25439	AGATGGGAA ACTTTAG	84	1069
915954	1724	1739	25487	25502	GGCTGGGAT CCTCCAC	24	1070
915974	1779	1794	25542	25557	GCTGCACAG GCGAAAG	56	1071
915994	1801	1816	25564	25579	TATTAGAGTT AAGTGC	75	1072
916014	1828	1843	25591	25606	AACCAGCTG AATTAAC	55	1073
916034	1875	1890	25638	25653	CAGTCAGTA AGGGACC	70	1074
916054	1898	1913	25661	25676	TGACCATTAA TAGGGC	74	1075
916074	1925	1940	25688	25703	TTCTAAGAAC CTCATG	22	1076
916094	1968	1983	25731	25746	CTACCCCCC ATCACAA	0	1077
916114	1992	2007	25755	25770	CCACAAGAT CACACAT	0	1078
916134	2087	2102	25850	25865	CAGACCACC TGACAGG	78	1079
916153	2113	2128	25876	25891	TTAGTAGTC AAGGTT	93	1080
916173	2178	2193	25941	25956	TAGGTGAAA AAGGTGT	89	1081
916193	2306	2321	26069	26084	ACCCAACCG ATTTTTT	61	1082
916213	2636	2651	26399	26414	CTGAGGTGA ATGCCCT	73	1083
916233	2697	2712	26460	26475	TTGTGTGCT CCAGTGG	92	1084
916253	2746	2761	26509	26524	TCACTGACC ATGTGGG	16	1085
916273	N/A	N/A	3362	3377	CTTCATGCA CGGGCGC	37	1086
916293	N/A	N/A	4462	4477	GCATAATCT	0	1087

5

10

15

20

25

30

35

					CCTGCCT		
916313	N/A	N/A	5284	5299	GCCATAAAT CTTGGA	37	1088
916333	N/A	N/A	5605	5620	CTTTATTCAA TGTGGC	97	1089
916353	N/A	N/A	6529	6544	TACAACTGC CTGTGTT	0	1090
916373	N/A	N/A	7218	7233	AAAGCTTCC GCAAACA	51	1091
916393	N/A	N/A	7657	7672	CTAACATACA CCCTCG	0	1092
916553	N/A	N/A	12225	12240	AGCTTCTGG GACAAGC	10	1093
916573	N/A	N/A	12746	12761	GGCATACTA AAACCAC	55	1094
916593	N/A	N/A	13397	13412	TTGAATGTCA CCCTTC	91	1095
916613	N/A	N/A	13914	13929	AGTCATGAC ATCCCAG	93	1096
916633	N/A	N/A	14442	14457	TCTCATTGG CACCTGT	86	1097
916653	N/A	N/A	15252	15267	CCCTATCAG ATGCCCT	81	1098
916673	N/A	N/A	15799	15814	CATATCTGG TTTCATG	0	1099
916693	N/A	N/A	16842	16857	GACCATAGC ACTGTCT	0	1100
916713	N/A	N/A	17737	17752	ATTAATCTGG TCATAT	0	1101
916733	N/A	N/A	18898	18913	TCCATAAAAT ACGCCC	69	1102
916753	N/A	N/A	20195	20210	GAAAGATGG AATCCC	86	1103
916772	N/A	N/A	20604	20619	TACGATCAT CATTATT	91	1104
916792	N/A	N/A	20841	20856	GTATTAGCT CAATATT	0	1105
916812	N/A	N/A	21314	21329	GTTTACTAGA	64	1106

					GACTCT		
916832	N/A	N/A	22080	22095	GTAAAACT GTAGGAT	0	1107
916852	N/A	N/A	23220	23235	GATAAATGC CTGACCA	29	1108
916872	N/A	N/A	24011	24026	CCGACGGGA AGTCTTC	0	1109
916892	N/A	N/A	24874	24889	GGCCTATCA GTTTCCC	0	1110

TABLA 17

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915355	37	52	2775	2790	TCTCGGCCA GGGCATT	0	1111
915375	90	105	2828	2843	ATCCGCAGC AGCTCCG	52	1112
915395	138	153	2876	2891	GGCGCGGGT TAGGATC	0	1113
915415	241	256	2979	2994	CAGCGGGTC GCCCCGA	8	1114
915435	338	353	3076	3091	GATACCGGA GAGGACG	30	1115
915455	378	393	5952	5967	GCACAAGAT CTGAGAG	72	1116
915475	405	420	5979	5994	TGCCAATGT TCCGACT	0	1117
915495	443	458	6017	6032	TCGGAGGAA CTTGCTT	69	1118
915515	472	487	6046	6061	TTGGCCGGG AGGCATT	9	1119
915535	502	517	6076	6091	CCTATTTTGC CGGAGA	96	1120
915555	524	539	6098	6113	AGACACTCT	2	1121

5

10

15

20

25

30

35

					GGTAAGA		
915615	712	727	11930	11945	GACACGGTG ATGGTTG	32	1122
915635	792	807	12010	12025	GACTGAGCT TGGTGAT	93	1123
915655	839	854	12057	12072	GACAAAAGC TCTCGAG	40	1124
915675	901	916	13637	13652	AACCTGAAT GCATCCA	92	1125
915695	975	990	16095	16110	CCTCAGGAT CCATCCC	0	1126
915715	1011	1026	16131	16146	AATCCAGAC TCATGTT	67	1127
915735	1088	1103	16208	16223	CAGGATGCT GAGACGC	86	1128
915755	1144	1159	N/A	N/A	CTCAGTGCT GTAGCGA	25	1129
915775	1209	1224	19049	19064	TTATCCTAAT GGGTAG	23	1130
915795	1261	1276	19101	19116	ATCGCAATG GCAGATT	0	1131
915815	1337	1352	23742	23757	CACCTGTGA GGTCACC	35	1132
915835	1361	1376	23766	23781	CAGACACAT CAGCACT	54	1133
915855	1433	1448	25196	25211	CCAGTCCTG CTCAGGT	23	1134
915875	1530	1545	25293	25308	AGAAGAAGT TCAGGCT	81	1135
915895	1574	1589	25337	25352	AAAGGTGGA GAGCCCC	76	1136
915915	1624	1639	25387	25402	GACTCGCCT CCTCAAG	75	1137
915935	1674	1689	25437	25452	GGTAGCTGC ACAAAGA	76	1138
915955	1726	1741	25489	25504	GAGGCTGGG ATCCTCC	0	1139
915975	1780	1795	25543	25558	CGCTGCACA	0	1140

5

10

15

20

25

30

35

					GGCGAAA		
915995	1805	1820	25568	25583	GATGTATTA GAGTTAA	82	1141
916015	1829	1844	25592	25607	CAACCAGCT GAATTAA	59	1142
916035	1876	1891	25639	25654	ACAGTCAGT AAGGGAC	81	1143
916055	1899	1914	25662	25677	CTGACCATT AATAGGG	49	1144
916075	1929	1944	25692	25707	GTCATTCTAA GAACCT	81	1145
916095	1969	1984	25732	25747	CCTACCCCC CATCACA	21	1146
916115	1995	2010	25758	25773	ACCCCACAA GATCACA	0	1147
916135	2088	2103	25851	25866	GCAGACCAC CTGACAG	44	1148
916154	2131	2146	25894	25909	CCCCGCCAT GGAGACG	68	1149
916174	2180	2195	25943	25958	GTTAGGTGA AAAAGGT	90	1150
916194	2308	2323	26071	26086	GCACCCAAC CGATTTT	83	1151
916214	2637	2652	26400	26415	GCTGAGGTG AATGCCC	52	1152
916234	2698	2713	26461	26476	GTTGTGTGC TCCAGTG	88	1153
916254	2747	2762	26510	26525	CTCACTGAC CATGTGG	13	1154
916274	N/A	N/A	3524	3539	GCAAATCGG CCCCTCG	3	1155
916294	N/A	N/A	4463	4478	GGCATAATC TCCTGCC	0	1156
916314	N/A	N/A	5324	5339	TGGCATGCA AGACCAC	0	1157
916334	N/A	N/A	5606	5621	ACTTTATTCA ATGTGG	95	1158
916354	N/A	N/A	6556	6571	GTTTATGTCA	68	1159

5						CTCTGG		
	916374	N/A	N/A	7245	7260	GAACAGACA AGTGCTG	38	1160
	916394	N/A	N/A	7658	7673	ACTAACATAC ACCCTC	31	1161
	916554	N/A	N/A	12249	12264	ATAATCAGG GTGGTGC	0	1162
10	916574	N/A	N/A	12747	12762	AGGCATACT AAAACCA	47	1163
	916594	N/A	N/A	13500	13515	GAATCATGC AAGCTCT	50	1164
	916614	N/A	N/A	13996	14011	TAAACTAAG GGTCACA	37	1165
15	916634	N/A	N/A	14497	14512	ATCCATCCT GCATGAG	76	1166
	916654	N/A	N/A	15254	15269	GGCCCTATC AGATGCC	0	1167
	916674	N/A	N/A	15802	15817	CTACATATCT GGTTTC	0	1168
20	916694	N/A	N/A	16844	16859	TGGACCATA GCACTGT	60	1169
	916714	N/A	N/A	17738	17753	TATTAATCTG GTCATA	18	1170
25	916734	N/A	N/A	18926	18941	CCACTTTACT CTGTTG	64	1171
	916754	N/A	N/A	20210	20225	AACTATGCC TAGAACG	43	1172
30	916773	N/A	N/A	20606	20621	TTTACGATCA TCATTA	77	1173
	916793	N/A	N/A	20842	20857	TGTATTAGCT CAATAT	0	1174
	916813	N/A	N/A	21319	21334	TGGGAGTTT ACTAGAG	66	1175
35	916833	N/A	N/A	22118	22133	AGAGAGTAC TCTTGGGA	11	1176
	916853	N/A	N/A	23222	23237	CTGATAAAT GCCTGAC	78	1177
	916873	N/A	N/A	24038	24053	ATCAATGCT	88	1178

					GCACTCA		
916893	N/A	N/A	24889	24904	ACGAATCCC TGGAGGG	0	1179

TABLA 18

5 Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
10	915356	38	53	2776	2791	GTCTCGGCC AGGGCAT	0	1180
15	915376	93	108	2831	2846	CTGATCCGC AGCAGCT	28	1181
	915396	165	180	2903	2918	CGTACATGG CGGCGGC	0	1182
20	915416	242	257	2980	2995	GCAGCGGGT CGCCCCG	0	1183
	915436	339	354	3077	3092	GGATACCGG AGAGGAC	64	1184
	915456	379	394	5953	5968	CGCACAAGA TCTGAGA	79	1185
25	915476	406	421	5980	5995	ATGCCAATG TTCCGAC	83	1186
	915496	444	459	6018	6033	GTCGGAGGA ACTTGCT	35	1187
30	915516	473	488	6047	6062	ATTGGCCGG GAGGCAT	0	1188
	915536	503	518	6077	6092	GCCTATTTTG CCGGAG	77	1189
	915556	525	540	6099	6114	CAGACACTC TGGTAAG	62	1190
35	915616	730	745	11948	11963	TACTCCCCA TAGAAGG	8	1191
	915636	794	809	12012	12027	TAGACTGAG CTTGGTG	90	1192
	915656	840	855	12058	12073	GGACAAAAG	60	1193

5

10

15

20

25

30

35

					CTCTCGA		
915676	902	917	13638	13653	GAACCTGAA TGCATCC	72	1194
915696	978	993	16098	16113	CGACCTCAG GATCCAT	0	1195
915716	1012	1027	16132	16147	GAATCCAGA CTCATGT	0	1196
915736	1089	1104	16209	16224	GCAGGATGC TGAGACG	55	1197
915756	1145	1160	N/A	N/A	ACTCAGTGC TGTAGCG	12	1198
915776	1210	1225	19050	19065	ATTATCCTAA TGGGTA	28	1199
915796	1262	1277	19102	19117	AATCGCAAT GGCAGAT	0	1200
915816	1339	1354	23744	23759	AACACCTGT GAGGTCA	56	1201
915836	1365	1380	23770	23785	GGAGCAGAC ACATCAG	53	1202
915856	1434	1449	25197	25212	GCCAGTCCT GCTCAGG	21	1203
915876	1531	1546	25294	25309	AAGAAGAAG TTCAGGC	85	1204
915896	1575	1590	25338	25353	GAAAGGTGG AGAGCCC	78	1205
915916	1626	1641	25389	25404	TAGACTCGC CTCCTCA	32	1206
915936	1676	1691	25439	25454	GAGGTAGCT GCACAAA	91	1207
915956	1737	1752	25500	25515	AACTCAGCT CAGAGGC	46	1208
915976	1781	1796	25544	25559	CCGCTGCAC AGGCGAA	0	1209
915996	1807	1822	25570	25585	CTGATGTATT AGAGTT	93	1210
916016	1830	1845	25593	25608	CCAACCAGC TGAATTA	21	1211
916036	1877	1892	25640	25655	AACAGTCAG	82	1212

5

10

15

20

25

30

35

					TAAGGGA		
916056	1900	1915	25663	25678	TCTGACCATT AATAGG	13	1213
916076	1930	1945	25693	25708	TGTCATTCTA AGAACC	40	1214
916096	1970	1985	25733	25748	GCCTACCCC CCATCAC	18	1215
916116	1996	2011	25759	25774	CACCCACACA AGATCAC	50	1216
916136	2089	2104	25852	25867	TGCAGACCA CCTGACA	58	1217
916155	2132	2147	25895	25910	CCCCGCCA TGGAGAC	33	1218
916175	2224	2239	25987	26002	CGCTTCCTT ACATTTT	89	1219
916195	2309	2324	26072	26087	TGCACCCAA CCGATTT	64	1220
916215	2638	2653	26401	26416	GGCTGAGGT GAATGCC	0	1221
916235	2699	2714	26462	26477	AGTTGTGTG CTCCAGT	85	1222
916255	2748	2763	26511	26526	ACTCACTGA CCATGTG	0	1223
916275	N/A	N/A	3555	3570	GGCCAAAGC CCCACTC	0	1224
916295	N/A	N/A	4464	4479	GGGCATAAT CTCCTGC	0	1225
916315	N/A	N/A	5342	5357	GGCTGATCT GCACTCT	84	1226
916335	N/A	N/A	5626	5641	TAATTCTACC TGTGTC	92	1227
916355	N/A	N/A	6557	6572	AGTTTATGTC ACTCTG	27	1228
916375	N/A	N/A	7321	7336	ACACTTTGC GAAGCAC	27	1229
916395	N/A	N/A	7660	7675	GAACTAACA TACACCC	1	1230
916555	N/A	N/A	12252	12267	CCCATAATC	0	1231

5						AGGGTGG		
	916575	N/A	N/A	12758	12773	GTAGAGTGG TAAGGCA	95	1232
	916595	N/A	N/A	13502	13517	AAGAATCAT GCAAGCT	34	1233
10	916615	N/A	N/A	13997	14012	TTAAACTAAG GGTCAC	65	1234
	916635	N/A	N/A	14549	14564	TTAATGTGG ATTCACG	76	1235
	916655	N/A	N/A	15295	15310	CCAAGATAA CCTCACA	64	1236
15	916675	N/A	N/A	15806	15821	CCATCTACAT ATCTGG	26	1237
	916695	N/A	N/A	16854	16869	CACAATCATT TGGACC	72	1238
	916715	N/A	N/A	17739	17754	GTATTAATCT GGTCAT	87	1239
20	916735	N/A	N/A	19113	19128	CACCTCTGG ACAATCG	29	1240
	916755	N/A	N/A	20212	20227	CAAACATATG CCTAGAA	70	1241
	916774	N/A	N/A	20608	20623	ATTTTACGAT CATCAT	91	1242
25	916794	N/A	N/A	20846	20861	TGCCTGTATT AGCTCA	90	1243
	916814	N/A	N/A	21345	21360	CACATAAAG TCAAACG	87	1244
	916834	N/A	N/A	22124	22139	AGAACAAGA GAGTACT	3	1245
30	916854	N/A	N/A	23250	23265	CACATAAAG GACCCCC	54	1246
	916874	N/A	N/A	24126	24141	CGCTATCTG ACACTCC	87	1247
	916894	N/A	N/A	24896	24911	TCCACCAAC GAATCCC	50	1248

TABLA 19

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

5

10

15

20

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915357	39	54	2777	2792	TGTCTCGGC CAGGGCA	0	1249
915377	94	109	2832	2847	CCTGATCCG CAGCAGC	0	1250
915397	182	197	2920	2935	CCAGCCGCG CTCTGCG	0	1251
915417	243	258	2981	2996	GGCAGCGG GTCGCCCC	0	1252
915437	341	356	3079	3094	CGGGATACC GGAGAGG	57	1253
915457	380	395	5954	5969	CCGCACAAG ATCTGAG	71	1254
915477	407	422	5981	5996	GATGCCAAT GTTCCGA	93	1255
915497	445	460	6019	6034	TGTCGGAGG AACTTGC	85	1256
915517	474	489	6048	6063	CATTGGCCG GGAGGCA	0	1257
915537	504	519	6078	6093	TGCCTATTTT GCCGGA	44	1258
915557	526	541	6100	6115	TCAGACACT CTGGTAA	26	1259
915617	732	747	11950	11965	CGTACTCCC CATAGAA	66	1260
915637	796	811	12014	12029	CGTAGACTG AGCTTGG	98	1261
915657	857	872	12075	12090	CACCTTGAG ATCCGGG	0	1262
915677	903	918	13639	13654	AGAACCTGA ATGCATC	78	1263
915697	979	994	16099	16114	GCGACCTCA GGATCCA	1	1264
915717	1031	1046	16151	16166	GGCAGCCGA	19	1265

5

10

15

20

25

30

35

					CTCCGGG		
915737	1109	1124	16229	16244	CAGGATGCT CTCATCC	0	1266
915757	1146	1161	N/A	N/A	CACTCAGTG CTGTAGC	33	1267
915777	1214	1229	19054	19069	AGACATTATC CTAATG	42	1268
915797	1263	1278	19103	19118	CAATCGCAA TGGCAGA	49	1269
915817	1340	1355	23745	23760	GAACACCTG TGAGGTC	44	1270
915837	1398	1413	25161	25176	GGCTGCTCA CTGGCAT	18	1271
915857	1435	1450	25198	25213	GGCCAGTCC TGCTCAG	0	1272
915877	1534	1549	25297	25312	CCCAAGAAG AAGTTCA	76	1273
915897	1576	1591	25339	25354	GGAAAGGTG GAGAGCC	24	1274
915917	1627	1642	25390	25405	CTAGACTCG CCTCCTC	77	1275
915937	1679	1694	25442	25457	GCGGAGGTA GCTGCAC	16	1276
915957	1738	1753	25501	25516	CAACTCAGC TCAGAGG	61	1277
915977	1782	1797	25545	25560	ACCGCTGCA CAGGCGA	34	1278
915997	1809	1824	25572	25587	TGCTGATGT ATTAGAG	83	1279
916017	1831	1846	25594	25609	CCCAACCAG CTGAATT	42	1280
916037	1878	1893	25641	25656	AAACAGTCA GTAAGGG	92	1281
916057	1901	1916	25664	25679	GTCTGACCA TTAATAG	64	1282
916077	1931	1946	25694	25709	CTGTCATTCT AAGAAC	41	1283
916097	1971	1986	25734	25749	AGCCTACCC	0	1284

5

10

15

20

25

30

35

					CCCATCA		
916117	1997	2012	25760	25775	CCACCCCAC AAGATCA	0	1285
916137	2090	2105	25853	25868	TTGCAGACC ACCTGAC	65	1286
916156	2133	2148	25896	25911	ACCCCCGCC ATGGAGA	54	1287
916176	2225	2240	25988	26003	ACGCTTCCT TACATTT	84	1288
916196	2310	2325	26073	26088	CTGCACCCA ACCGATT	58	1289
916216	2639	2654	26402	26417	GGGCTGAGG TGAATGC	46	1290
916236	2700	2715	26463	26478	AAGTTGTGT GCTCCAG	86	1291
916256	2751	2766	26514	26529	GAAACTCAC TGACCAT	41	1292
916276	N/A	N/A	4068	4083	GGAAACAAC TTTCCTC	0	1293
916296	N/A	N/A	4730	4745	GATCATGTG GCGGTCT	68	1294
916316	N/A	N/A	5364	5379	CACTTACTG GCCTGGC	30	1295
916336	N/A	N/A	5645	5660	ATATTGGGC TCAATGA	89	1296
916356	N/A	N/A	6575	6590	ATCACTGGA GGTGTAC	0	1297
916376	N/A	N/A	7328	7343	CAGGATCAC ACTTTGC	17	1298
916396	N/A	N/A	7661	7676	GGAACAAAC ATACACC	0	1299
916556	N/A	N/A	12272	12287	GTATATGTTC CCAGGT	81	1300
916576	N/A	N/A	12788	12803	GTGTACATG GTCTGCA	94	1301
916596	N/A	N/A	13529	13544	ATCATTGGA AGACCGC	89	1302
916616	N/A	N/A	13998	14013	GTAAACTAA	85	1303

5

10

15

20

25

30

					GGGTCA		
916636	N/A	N/A	14550	14565	CTTAATGTG GATTCAC	91	1304
916656	N/A	N/A	15351	15366	TCCAAC TTCA GGCTGA	74	1305
916676	N/A	N/A	15819	15834	AGCTTTGTG GGCTCCA	69	1306
916696	N/A	N/A	16982	16997	GTTTAATAAG GGCACC	63	1307
916716	N/A	N/A	17740	17755	CGTATTAATC TGGTCA	93	1308
916736	N/A	N/A	19126	19141	CACCTAAAAT GCTCAC	17	1309
916756	N/A	N/A	20213	20228	ACAAACTAT GCCTAGA	58	1310
916775	N/A	N/A	20609	20624	AATTTTACGA TCATCA	78	1311
916795	N/A	N/A	20927	20942	GACAGATCA GCACTCG	80	1312
916815	N/A	N/A	21407	21422	CAATTCTAGA CATGGC	88	1313
916835	N/A	N/A	22338	22353	TGCACCTAC CCTTTTC	39	1314
916855	N/A	N/A	23251	23266	ACACATAAA GGACCCC	48	1315
916875	N/A	N/A	24241	24256	GCATTACCA GGCACCT	61	1316
916895	N/A	N/A	24912	24927	GACATCACA GGTGTG	5	1317

TABLA 20

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915358	40	55	2778	2793	GTGTCTCGG	0	1318

5

10

15

20

25

30

35

					CCAGGGC		
915378	96	111	2834	2849	GTCCTGATC CGCAGCA	0	1319
915398	184	199	2922	2937	CTCCAGCCG CGCTCTG	14	1320
915418	244	259	2982	2997	AGGCAGCGG GTCGCCC	0	1321
915438	342	357	3080	3095	GCGGGATAC CGGAGAG	44	1322
915458	381	396	5955	5970	TCCGCACAA GATCTGA	41	1323
915478	408	423	5982	5997	AGATGCCAA TGTTCCG	95	1324
915498	446	461	6020	6035	CTGTCGGAG GAACTTG	40	1325
915518	475	490	6049	6064	ACATTGGCC GGGAGGC	5	1326
915538	505	520	6079	6094	ATGCCTATTT TGCCGG	61	1327
915558	527	542	6101	6116	ATCAGACAC TCTGGTA	0	1328
915618	748	763	11966	11981	ACTTTAGGG CAGATGT	87	1329
915638	818	833	12036	12051	GTAGAGGTT CCCTGTG	87	1330
915658	859	874	N/A	N/A	AGCACCTTG AGATCCG	0	1331
915678	926	941	N/A	N/A	GTTGCAGAT GCCCTTC	24	1332
915698	980	995	16100	16115	GGCGACCTC AGGATCC	0	1333
915718	1032	1047	16152	16167	AGGCAGCCG ACTCCGG	8	1334
915738	1114	1129	16234	16249	GTGTCCAGG ATGCTCT	41	1335
915758	1147	1162	N/A	N/A	TCACTCAGT GCTGTAG	59	1336
915778	1217	1232	19057	19072	ATAAGACATT	85	1337

5

10

15

20

25

30

35

					ATCCTA		
915798	1264	1279	19104	19119	ACAATCGCA ATGGCAG	66	1338
915818	1342	1357	23747	23762	GTGAACACC TGTGAGG	58	1339
915838	1400	1415	25163	25178	TTGGCTGCT CACTGGC	79	1340
915858	1436	1451	25199	25214	GGGCCAGTC CTGCTCA	0	1341
915878	1535	1550	25298	25313	GCCCAAGAA GAAGTTC	54	1342
915898	1590	1605	25353	25368	CTAGTGAAA AACTGGG	34	1343
915918	1628	1643	25391	25406	GCTAGACTC GCCTCCT	33	1344
915938	1680	1695	25443	25458	TGCGGAGGT AGCTGCA	0	1345
915958	1756	1771	25519	25534	CCTAGCTTTT CATAAA	0	1346
915978	1783	1798	25546	25561	GACCGCTGC ACAGGCG	24	1347
915998	1810	1825	25573	25588	ATGCTGATG TATTAGA	86	1348
916018	1832	1847	25595	25610	TCCCAACCA GCTGAAT	3	1349
916038	1879	1894	25642	25657	GAAACAGTC AGTAAGG	64	1350
916058	1902	1917	25665	25680	AGTCTGACC ATTAATA	86	1351
916078	1933	1948	25696	25711	ACCTGTCATT CTAAGA	18	1352
916098	1972	1987	25735	25750	CAGCCTACC CCCCATC	41	1353
916118	1999	2014	25762	25777	CTCCACCCC ACAAGAT	0	1354
916138	2092	2107	25855	25870	CTTTGCAGA CCACCTG	65	1355
916157	2134	2149	25897	25912	TACCCCCGC	57	1356

5

10

15

20

25

30

35

					CATGGAG		
916177	2237	2252	26000	26015	CAACAGGTA ACAACGC	88	1357
916197	2579	2594	26342	26357	GTCAGACTT TCACTCA	81	1358
916217	2659	2674	26422	26437	GTGCTTGGC TCCTGCC	43	1359
916237	2701	2716	26464	26479	CAAGTTGTG TGCTCCA	73	1360
916257	2769	2784	26532	26547	CATCGCCAC ACATGGG	61	1361
916277	N/A	N/A	4105	4120	AGGAAGGGT CCCAAAC	0	1362
916297	N/A	N/A	4731	4746	TGATCATGT GGCGGTC	80	1363
916317	N/A	N/A	5391	5406	TGCTATCAG GTGCAGG	60	1364
916337	N/A	N/A	5646	5661	TATATTGGG CTCAATG	71	1365
916357	N/A	N/A	6594	6609	GTTTACAAAC ATGGAC	26	1366
916377	N/A	N/A	7464	7479	TCATTAGCAT CACCGG	33	1367
916397	N/A	N/A	7662	7677	GGAAGCTAA CATAAC	0	1368
916557	N/A	N/A	12274	12289	GGGTATATG TTCCCAG	0	1369
916577	N/A	N/A	12830	12845	TGCATAGCC TTCTTTC	84	1370
916597	N/A	N/A	13530	13545	CATCATTGG AAGACCG	62	1371
916617	N/A	N/A	14016	14031	TCTTTAACTT CGGCCC	70	1372
916637	N/A	N/A	14551	14566	TCTTAATGTG GATTCA	88	1373
916657	N/A	N/A	15388	15403	TCAGACAAC CACAGCT	66	1374
916677	N/A	N/A	15852	15867	TAAAGCAGG	74	1375

					ACACACG		
916697	N/A	N/A	17077	17092	AGACATGTT GGTGTCT	0	1376
916717	N/A	N/A	17788	17803	CCCCAGTCT TTTATTC	0	1377
916737	N/A	N/A	19140	19155	GGAAGACAC GGAGCCA	20	1378
916757	N/A	N/A	20240	20255	CCTAACTGC TGGCTCT	85	1379
916776	N/A	N/A	20610	20625	TAATTTTACG ATCATC	76	1380
916796	N/A	N/A	20939	20954	CTCTTTGTAG CAGACA	90	1381
916816	N/A	N/A	21439	21454	CAATATACTG AGAGGA	92	1382
916836	N/A	N/A	22392	22407	GTAGACATC CTTCCCG	65	1383
916856	N/A	N/A	23252	23267	GACACATAA AGGACCC	59	1384
916876	N/A	N/A	24242	24257	TGCATTACC AGGCACC	37	1385
916896	N/A	N/A	24913	24928	GGACATCAC AGGTGTT	19	1386

TABLA 21

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915359	41	56	2779	2794	AGTGTCTCG GCCAGGG	0	1387
915379	97	112	2835	2850	GGTCCTGAT CCGCAGC	0	1388
915399	185	200	2923	2938	GCTCCAGCC GCGCTCT	26	1389
915419	245	260	2983	2998	CAGGCAGCG	0	1390

5

10

15

20

25

30

35

					GGTCGCC		
915439	343	358	3081	3096	AGCGGGATA CCGGAGA	69	1391
915459	382	397	5956	5971	TTCCGCACA AGATCTG	71	1392
915479	409	424	5983	5998	AAGATGCCA ATGTTCC	93	1393
915499	448	463	6022	6037	CCCTGTCGG AGGAACT	30	1394
915519	477	492	6051	6066	GGACATTGG CCGGGAG	88	1395
915539	506	521	6080	6095	GATGCCTAT TTTGCCG	60	1396
915559	529	544	6103	6118	CCATCAGAC ACTCTGG	30	1397
915579	595	610	7825	7840	CAGGAACAT ACCAAGG	98	1398
915599	674	689	11892	11907	GTTGTCACT CACTCCT	98	1399
915619	749	764	11967	11982	GACTTTAGG GCAGATG	96	1400
915639	819	834	12037	12052	GGTAGAGGT TCCCTGT	92	1401
915659	860	875	N/A	N/A	CAGCACCTT GAGATCC	0	1402
915679	928	943	N/A	N/A	CTGTTGCAG ATGCCCT	58	1403
915699	981	996	16101	16116	TGGCGACCT CAGGATC	40	1404
915719	1033	1048	16153	16168	AAGGCAGCC GACTCCG	0	1405
915739	1115	1130	16235	16250	GGTGTCCAG GATGCTC	40	1406
915759	1148	1163	N/A	N/A	TTCACTCAGT GCTGTA	29	1407
915779	1219	1234	19059	19074	ACATAAGAC ATTATCC	86	1408
915799	1268	1283	19108	19123	CTGGACAAT	42	1409

5

10

15

20

25

30

35

					CGCAATG		
915819	1344	1359	23749	23764	GAGTGAACA CCTGTGA	81	1410
915839	1401	1416	25164	25179	GTTGGCTGC TCACTGG	85	1411
915859	1437	1452	25200	25215	AGGGCCAGT CCTGCTC	0	1412
915879	1538	1553	25301	25316	ATTGCCCAA GAAGAAG	54	1413
915899	1591	1606	25354	25369	TCTAGTGAA AAACTGG	0	1414
915919	1629	1644	25392	25407	TGCTAGACT CGCCTCC	72	1415
915939	1681	1696	25444	25459	ATGCGGAGG TAGCTGC	39	1416
915959	1764	1779	25527	25542	GGTTGCTTC CTAGCTT	87	1417
915979	1784	1799	25547	25562	GGACCGCTG CACAGGC	0	1418
915999	1811	1826	25574	25589	CATGCTGAT GTATTAG	35	1419
916019	1833	1848	25596	25611	TTCCCAACC AGCTGAA	0	1420
916039	1880	1895	25643	25658	CGAAACAGT CAGTAAG	80	1421
916059	1905	1920	25668	25683	AACAGTCTG ACCATTA	85	1422
916079	1934	1949	25697	25712	CACCTGTCA TTCTAAG	45	1423
916099	1973	1988	25736	25751	CCAGCCTAC CCCCCAT	53	1424
916119	2022	2037	25785	25800	GTGGGATCA TGCTATT	76	1425
916139	2093	2108	25856	25871	TCTTTGCAG ACCACCT	85	1426
916158	2135	2150	25898	25913	TTACCCCCG CCATGGA	0	1427
916178	2238	2253	26001	26016	TCAACAGGT	87	1428

5

10

15

20

25

30

35

					AACAACG		
916198	2620	2635	26383	26398	GCACACTAG ATTATTT	66	1429
916218	2673	2688	26436	26451	CGGAAGCTC CTGCTGT	27	1430
916238	2702	2717	26465	26480	TCAAGTTGT GTGCTCC	91	1431
916258	2770	2785	26533	26548	TCATCGCCA CACATGG	49	1432
916278	N/A	N/A	4211	4226	TCATTTCCAG GAGTAC	75	1433
916298	N/A	N/A	4735	4750	CAAATGATC ATGTGGC	93	1434
916318	N/A	N/A	5394	5409	TAATGCTATC AGGTGC	95	1435
916338	N/A	N/A	5648	5663	GATATATTG GGCTCAA	97	1436
916358	N/A	N/A	6596	6611	GGGTTTACA AACATGG	75	1437
916378	N/A	N/A	7465	7480	TTCATTAGCA TCACCG	78	1438
916398	N/A	N/A	7686	7701	GTTAATCCAT GGGTCA	49	1439
916418	N/A	N/A	8992	9007	AGCCTAAAC TTCCTCC	63	1440
916438	N/A	N/A	9318	9333	AGAAGAGCC GCCCTGC	77	1441
916458	N/A	N/A	9795	9810	GCAAGACTA GCAAGTG	85	1442
916478	N/A	N/A	10301	10316	AGCATGCGG TATGTAC	67	1443
916498	N/A	N/A	10849	10864	CACACAATTT CTAGGG	82	1444
916518	N/A	N/A	11346	11361	TTGACAATTA GAACCA	96	1445
916538	N/A	N/A	11711	11726	ACAAATCCTT ACCGAG	54	1446
916558	N/A	N/A	12285	12300	GTTTTAGGT	94	1447

5						CTGGGTA		
	916578	N/A	N/A	12831	12846	TTGCATAGC CTTCTTT	93	1448
	916598	N/A	N/A	13660	13675	CATACATAC CCTTCTC	9	1449
	916618	N/A	N/A	14025	14040	CGCAGAAAC TCTTTAA	89	1450
	916638	N/A	N/A	14552	14567	GTCTTAATGT GGATTC	93	1451
10	916658	N/A	N/A	15421	15436	AGCATTGGC ACACTGG	70	1452
	916678	N/A	N/A	15857	15872	GGCTTTAAA GCAGGAC	62	1453
15	916698	N/A	N/A	17079	17094	GCAGACATG TTGGTGT	2	1454
	916718	N/A	N/A	17839	17854	TACAAGCTG GTCCTTG	0	1455
20	916738	N/A	N/A	19211	19226	GACAATCCA GGTCCCA	70	1456
	916758	N/A	N/A	20285	20300	GAGGAAGCC CAATCAA	81	1457
	916777	N/A	N/A	20611	20626	CTAATTTTAC GATCAT	81	1458
25	916797	N/A	N/A	20984	20999	TTAAACTGC CAAGTCC	83	1459
	916817	N/A	N/A	21440	21455	CCAATATACT GAGAGG	96	1460
30	916837	N/A	N/A	22406	22421	GGTAGCACC GCCAAGT	0	1461
	916857	N/A	N/A	23301	23316	CACCATGGA GAGGTCT	0	1462
	916877	N/A	N/A	24243	24258	TTGCATTACC AGGCAC	17	1463
35	916897	N/A	N/A	24934	24949	GCTACCTGG ACACCTC	47	1464

TABLA 22

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

5

10

15

20

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
841947	2094	2109	25857	25872	ATCTTTGCA GACCACC	89	1464
912986	N/A	N/A	20288	20303	TCAGAGGAA GCCCAAT	92	254
			20318	20333			
915360	42	57	2780	2795	CAGTGTCTC GGCCAGG	0	1466
915380	98	113	2836	2851	GGGTCCTGA TCCGCAG	0	1467
915400	186	201	2924	2939	AGCTCCAGC CGCGCTC	0	1468
915420	246	261	2984	2999	TCAGGCAGC GGGTCGC	78	1469
915440	344	359	3082	3097	CAGCGGGAT ACCGGAG	72	1470
915460	383	398	5957	5972	CTTCCGCAC AAGATCT	0	1471
915480	411	426	5985	6000	GGAAGATGC CAATGTT	94	1472
915500	449	464	6023	6038	ACCCTGTCTG GAGGAAC	40	1473
915520	480	495	6054	6069	GGTGGACAT TGGCCGG	38	1474
915540	507	522	6081	6096	AGATGCCTA TTTTGCC	76	1475
915560	556	571	6130	6145	CGAAAGTCA GACACCA	69	1476
915620	750	765	11968	11983	TGACTTTAG GGCAGAT	89	1477
915640	821	836	12039	12054	AAGGTAGAG GTTCCCT	10	1478
915660	875	890	13611	13626	AAGGCATAT CTCTCCC	47	1479
915680	929	944	N/A	N/A	CCTGTTGCA	22	1480

5

10

15

20

25

30

35

					GATGCCC		
915700	982	997	16102	16117	ATGGCGACC TCAGGAT	58	1481
915720	1034	1049	16154	16169	CAAGGCAGC CGACTCC	63	1482
915740	1121	1136	16241	16256	CGAGAGGGT GTCCAGG	0	1483
915760	1149	1164	N/A	N/A	CTTCACTCA GTGCTGT	13	1484
915780	1226	1241	19066	19081	CAGCATTAC ATAAGAC	94	1485
915800	1270	1285	19110	19125	CTCTGGACA ATCGCAA	55	1486
915820	1345	1360	23750	23765	CGAGTGAAC ACCTGTG	83	1487
915840	1402	1417	25165	25180	TGTTGGCTG CTCACTG	77	1488
915860	1470	1485	25233	25248	CTGGACAGC CCTTGGG	29	1489
915880	1539	1554	25302	25317	TATTGCCCA AGAAGAA	18	1490
915900	1598	1613	25361	25376	ACTCTTCTCT AGTGAA	67	1491
915920	1630	1645	25393	25408	CTGCTAGAC TCGCCTC	88	1492
915940	1682	1697	25445	25460	AATGCGGAG GTAGCTG	0	1493
915960	1765	1780	25528	25543	AGGTTGCTT CCTAGCT	55	1494
915980	1785	1800	25548	25563	TGGACCGCT GCACAGG	82	1495
916000	1812	1827	25575	25590	GCATGCTGA TGTATTA	52	1496
916020	1837	1852	25600	25615	TCATTTCCCA ACCAGC	94	1497
916040	1881	1896	25644	25659	ACGAAACAG TCAGTAA	79	1498
916060	1907	1922	25670	25685	GGAACAGTC	22	1499

					TGACCAT		
5	916080	1936	1951	25699	25714	AACACCTGT CATTCTA	71 1500
	916100	1974	1989	25737	25752	GCCAGCCTA CCCCCCA	23 1501
	916120	2023	2038	25786	25801	AGTGGGATC ATGCTAT	0 1502
10	916159	2136	2151	25899	25914	GTTACCCCC GCCATGG	47 1503
	916179	2239	2254	26002	26017	TTC AACAGG TAACAAC	84 1504
	916199	2621	2636	26384	26399	TGCACACTA GATTATT	0 1505
15	916219	2674	2689	26437	26452	GCGGAAGCT CCTGCTG	6 1506
	916239	2704	2719	26467	26482	GTTCAAGTT GTGTGCT	85 1507
	916259	2771	2786	26534	26549	CTCATCGCC ACACATG	85 1508
20	916279	N/A	N/A	4218	4233	CGBAATCTC ATTTCCA	0 1509
	916299	N/A	N/A	4736	4751	GCAAATGAT CATGTGG	93 1510
	916319	N/A	N/A	5396	5411	CTTAATGCTA TCAGGT	83 1511
25	916339	N/A	N/A	5649	5664	GGATATATT GGGCTCA	96 1512
	916359	N/A	N/A	6597	6612	AGGGTTTAC AAACATG	32 1513
	916379	N/A	N/A	7466	7481	ATTCATTAGC ATCACC	52 1514
30	916399	N/A	N/A	7687	7702	GGTTAATCC ATGGGTC	0 1515
	916559	N/A	N/A	12286	12301	AGTTTTAGGT CTGGGT	89 1516
	916579	N/A	N/A	12833	12848	CATTGCATA GCCTTCT	96 1517
35	916599	N/A	N/A	13661	13676	CCATACATA	21 1518

5

10

15

20

25

30

					CCCTTCT		
916619	N/A	N/A	14077	14092	ACCCACACC TGA CTGG	16	1519
916639	N/A	N/A	14572	14587	CGCTCCTAC TTATCCC	96	1520
916659	N/A	N/A	15427	15442	TCTTACAGC ATTGGCA	38	1521
916679	N/A	N/A	15973	15988	CATCTACCA AACTGCA	73	1522
916699	N/A	N/A	17135	17150	AACAAACAT CGATTTT	47	1523
916719	N/A	N/A	17844	17859	AGCTTTACAA GCTGGT	0	1524
916739	N/A	N/A	19213	19228	ACGACAATC CAGGTCC	14	1525
916778	N/A	N/A	20612	20627	TCTAATTTTA CGATCA	92	1526
916798	N/A	N/A	20985	21000	ATTAAACTGC CAAGTC	72	1527
916818	N/A	N/A	21441	21456	ACCAATATAC TGAGAG	92	1528
916838	N/A	N/A	22409	22424	AGCGGTAGC ACCGCCA	0	1529
916858	N/A	N/A	23323	23338	TCACATGTG AGCCCAG	46	1530
916878	N/A	N/A	24271	24286	GTACAACAG AGGGTGG	19	1531
916898	N/A	N/A	24978	24993	GGCTGATGT CACCACC	32	1532

TABLA 23

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915361	43	58	2781	2796	TCAGTGTCT	0	1533

5

10

15

20

25

30

35

					CGGCCAG		
915381	105	120	2843	2858	TCGGCTCGG GTCCTGA	0	1534
915401	188	203	2926	2941	CAAGCTCCA GCCGCGC	22	1535
915421	247	262	2985	3000	CTCAGGCAG CGGGTCG	48	1536
915441	345	360	3083	3098	CCAGCGGGA TACCGGA	0	1537
915461	384	399	5958	5973	CCTTCCGCA CAAGATC	59	1538
915481	414	429	5988	6003	GATGGAAGA TGCCAAT	83	1539
915501	450	465	6024	6039	GACCCTGTC GGAGGAA	26	1540
915521	482	497	6056	6071	CTGGTGGAC ATTGGCC	0	1541
915541	508	523	6082	6097	GAGATGCCT ATTTTGC	92	1542
915561	557	572	6131	6146	CCGAAAGTC AGACACC	0	1543
915601	691	706	11909	11924	GCATCAATG AAGGGTA	91	1544
915621	751	766	11969	11984	TTGACTTTAG GGCAGA	85	1545
915641	822	837	12040	12055	GAAGGTAGA GGTTCCC	74	1546
915661	876	891	13612	13627	GAAGGCATA TCTCTCC	32	1547
915681	930	945	16050	16065	GCCTGTTGC AGATGCC	0	1548
915701	983	998	16103	16118	CATGGCGAC CTCAGGA	0	1549
915721	1035	1050	16155	16170	CCAAGGCAG CCGACTC	79	1550
915741	1122	1137	16242	16257	GCGAGAGGG TGTCCAG	0	1551
915761	1150	1165	18990	19005	TCTTCACTCA	41	1552

5

10

15

20

25

30

35

					GTGCTG		
915781	1227	1242	19067	19082	GCAGCATTA CATAAGA	75	1553
915801	1273	1288	N/A	N/A	AGTCTCTGG ACAATCG	0	1554
915821	1346	1361	23751	23766	TCGAGTGAA CACCTGT	52	1555
915841	1403	1418	25166	25181	CTGTTGGCT GCTCACT	80	1556
915861	1471	1486	25234	25249	GCTGGACAG CCCTTGG	0	1557
915881	1540	1555	25303	25318	TTATTGCCCA AGAAGA	75	1558
915901	1599	1614	25362	25377	GACTCTTCT CTAGTGA	67	1559
915921	1631	1646	25394	25409	TCTGCTAGA CTCGCCT	50	1560
915941	1683	1698	25446	25461	CAATGCGGA GGTAGCT	39	1561
915961	1766	1781	25529	25544	AAGGTTGCT TCCTAGC	71	1562
915981	1786	1801	25549	25564	CTGGACCGC TGCACAG	0	1563
916001	1813	1828	25576	25591	CGCATGCTG ATGTATT	73	1564
916021	1840	1855	25603	25618	GTGTCATTTC CCAACC	61	1565
916041	1882	1897	25645	25660	CACGAAACA GTCAGTA	34	1566
916061	1910	1925	25673	25688	GCTGGAACA GTCTGAC	82	1567
916081	1942	1957	25705	25720	CATCCAAAC ACCTGTC	69	1568
916101	1975	1990	25738	25753	GGCCAGCCT ACCCCCC	2	1569
916121	2024	2039	25787	25802	AAGTGGGAT CATGCTA	26	1570
916140	2095	2110	25858	25873	CATCTTTGCA	92	1571

5

10

15

20

25

30

35

					GACCAC		
916160	2137	2152	25900	25915	TGTTACCCC CGCCATG	51	1572
916180	2257	2272	26020	26035	GATTCACATA ATACAA	87	1573
916200	2622	2637	26385	26400	CTGCACACT AGATTAT	0	1574
916220	2675	2690	26438	26453	GGCGGAAGC TCCTGCT	0	1575
916240	2705	2720	26468	26483	GGTTCAAGT TGTGTGC	69	1576
916260	2772	2787	26535	26550	TCTCATCGC CACACAT	72	1577
916280	N/A	N/A	4220	4235	TACGGAATC TCATTTTC	80	1578
916300	N/A	N/A	4791	4806	GGCCACCTT GGGATAC	17	1579
916320	N/A	N/A	5398	5413	GCCTTAATG CTATCAG	67	1580
916340	N/A	N/A	5650	5665	TGGATATATT GGGCTC	97	1581
916360	N/A	N/A	6603	6618	ACATTCAGG GTTTACA	18	1582
916380	N/A	N/A	7468	7483	GTATTCATTA GCATCA	51	1583
916400	N/A	N/A	7688	7703	AGGTTAATC CATGGGT	29	1584
916560	N/A	N/A	12287	12302	GAGTTTTAG GTCTGGG	95	1585
916580	N/A	N/A	12905	12920	CTTATAAAGC ACACGG	95	1586
916600	N/A	N/A	13683	13698	GGGCATGGC TGATCCT	8	1587
916620	N/A	N/A	14099	14114	CAAACCTTGT CTAGTGG	67	1588
916640	N/A	N/A	14600	14615	TCGCATCCA TGGGTCC	83	1589
916660	N/A	N/A	15429	15444	GCTCTTACA	51	1590

5						GCATTGG		
	916680	N/A	N/A	15974	15989	CCATCTACC AAACTGC	61	1591
	916700	N/A	N/A	17195	17210	GACTTAGTC CGTGTTTC	49	1592
	916720	N/A	N/A	17883	17898	CAGCATCTA TGTTCTC	67	1593
10	916740	N/A	N/A	19239	19254	ATAGACTGT GAGCTGT	82	1594
	916759	N/A	N/A	20354	20369	GACCATTCT GCTCCCC	20	1595
	916779	N/A	N/A	20632	20647	GCCCATACC TTTTATC	47	1596
15	916799	N/A	N/A	20987	21002	GTATTAACT GCCAAG	81	1597
	916819	N/A	N/A	21444	21459	CTAACCAATA TACTGA	73	1598
20	916839	N/A	N/A	22506	22521	GGCTGGTGA TGAAACA	0	1599
	916859	N/A	N/A	23345	23360	CCTCATGGT TTGCTGT	31	1600
	916879	N/A	N/A	24273	24288	CAGTACAAC AGAGGGT	81	1601
25	916899	N/A	N/A	25064	25079	CACATTGCC GGCCAGT	58	1602

TABLA 24

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

30	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
35	915362	44	59	2782	2797	CTCAGTGTC TCGGCCA	0	1603
	915382	106	121	2844	2859	ATCGGCTCG GGTCCTG	30	1604
	915402	189	204	2927	2942	ACAAGCTCC	24	1605

					AGCCGCG		
5	915422	248	263	2986	3001	GCTCAGGCA GCGGGTC	33 1606
	915442	346	361	N/A	N/A	TCCAGCGGG ATACCGG	0 1607
	915462	385	400	5959	5974	GCCTTCCGC ACAAGAT	60 1608
10	915482	415	430	5989	6004	GGATGGAAG ATGCCAA	60 1609
	915502	451	466	6025	6040	AGACCCTGT CGGAGGA	75 1610
	915522	487	502	6061	6076	ATGAGCTGG TGGACAT	74 1611
15	915542	509	524	6083	6098	AGAGATGCC TATTTTG	91 1612
	915562	558	573	6132	6147	ACCGAAAGT CAGACAC	0 1613
	915602	692	707	11910	11925	GGCATCAAT GAAGGGT	88 1614
20	915622	752	767	11970	11985	CTTGACTTTA GGGCAG	86 1615
	915642	824	839	12042	12057	GAGAAGGTA GAGGTTC	81 1616
	915662	878	893	13614	13629	TCGAAGGCA TATCTCT	16 1617
25	915682	931	946	16051	16066	GGCCTGTTG CAGATGC	0 1618
	915702	984	999	16104	16119	GCATGGCGA CCTCAGG	24 1619
	915722	1036	1051	16156	16171	GCCAAGGCA GCCGACT	0 1620
30	915742	1123	1138	16243	16258	GGCGAGAGG GTGTCCA	0 1621
	915762	1173	1188	19013	19028	TGTATCCAC CTTTGTC	85 1622
	915782	1228	1243	19068	19083	GGCAGCATT ACATAAG	73 1623
35	915802	1283	1298	N/A	N/A	CCATGTCAC	59 1624

					CAGTCTC		
5	915822	1347	1362	23752	23767	CTCGAGTGA ACACCTG	0 1625
	915842	1404	1419	25167	25182	CCTGTTGGC TGCTCAC	88 1626
	915862	1472	1487	25235	25250	TGCTGGACA GCCCTTG	0 1627
10	915882	1541	1556	25304	25319	TTTATTGCCC AAGAAG	38 1628
	915902	1600	1615	25363	25378	AGACTCTTCT CTAGTG	60 1629
	915922	1632	1647	25395	25410	ATCTGCTAG ACTCGCC	86 1630
15	915942	1684	1699	25447	25462	GCAATGCGG AGGTAGC	38 1631
	915962	1767	1782	25530	25545	AAAGGTTGC TTCCTAG	77 1632
	915982	1787	1802	25550	25565	GCTGGACCG CTGCACA	79 1633
20	916002	1814	1829	25577	25592	ACGCATGCT GATGTAT	72 1634
	916022	1841	1856	25604	25619	GGTGTCAAT TCCCAAC	80 1635
	916042	1883	1898	25646	25661	CCACGAAAC AGTCAGT	87 1636
25	916062	1912	1927	25675	25690	ATGCTGGAA CAGTCTG	78 1637
	916082	1943	1958	25706	25721	CCATCCAAA CACCTGT	64 1638
	916102	1976	1991	25739	25754	GGGCCAGCC TACCCCC	0 1639
30	916122	2025	2040	25788	25803	GAAGTGGGA TCATGCT	71 1640
	916141	2097	2112	25860	25875	ATCATCTTTG CAGACC	91 1641
	916161	2138	2153	25901	25916	TTGTTACCC CCGCCAT	89 1642
35	916181	2259	2274	26022	26037	CTGATTCAC	91 1643

					ATAATAC		
	916201	2623	2638	26386	26401	CCTGCACAC TAGATTA	59 1644
5	916221	2676	2691	26439	26454	AGGCGGAAG CTCCTGC	0 1645
	916241	2706	2721	26469	26484	AGGTTCAAG TTGTGTG	87 1646
	916281	N/A	N/A	4224	4239	AATGTACGG AATCTCA	83 1647
10	916301	N/A	N/A	4810	4825	GTCCATGTG GGTGTCC	74 1648
	916321	N/A	N/A	5399	5414	GGCCTTAAT GCTATCA	13 1649
15	916341	N/A	N/A	5711	5726	TAGTATGAAA TATCTC	96 1650
	916361	N/A	N/A	6862	6877	ATTGTAAGT CCAGGC	0 1651
	916381	N/A	N/A	7471	7486	CCGGTATTC ATTAGCA	0 1652
20	916401	N/A	N/A	7728	7743	GAGCAGGGC AACAAAC	22 1653
	916561	N/A	N/A	12315	12330	ATATAACCAC AGCCTG	54 1654
25	916581	N/A	N/A	12906	12921	GCTTATAAA GCACACG	94 1655
	916601	N/A	N/A	13702	13717	TAGTAAATG CTTGTC	95 1656
	916621	N/A	N/A	14123	14138	GGCAGAAAT GTGCTCT	60 1657
30	916641	N/A	N/A	14632	14647	CTTCATGCC ATCCTGT	83 1658
	916661	N/A	N/A	15430	15445	TGCTCTTACA GCATTG	0 1659
35	916681	N/A	N/A	16262	16277	GGTACCTGT AGCGAGC	0 1660
	916701	N/A	N/A	17197	17212	TTGACTTAGT CCGTGT	93 1661
	916721	N/A	N/A	18220	18235	AGCTACATC	0 1662

					AGGCTGG		
916741	N/A	N/A	19244	19259	TGCACATAG ACTGTGA	0	1663
916760	N/A	N/A	20373	20388	GACTGCTGA GCCAAGC	61	1664
916780	N/A	N/A	20657	20672	AGAAATTGC AGTGCCC	92	1665
916800	N/A	N/A	20988	21003	GGTATTAAA CTGCCAA	0	1666
916820	N/A	N/A	21447	21462	TCACTAACC AATATAC	47	1667
916840	N/A	N/A	22602	22617	ATAAATCTGC AAGAGC	62	1668
916860	N/A	N/A	23369	23384	TCTCATGGT CAAGACC	52	1669
916880	N/A	N/A	24305	24320	GACTGCTAG GCTTCAC	54	1670
916900	N/A	N/A	25100	25115	CGCTGCTGC AGTGTGC	34	1671

También se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS36075 (secuencia directa TGAGGCTGGAGGGAGATG, designada en el presente documento SEQ ID NO: 14; secuencia inversa GCTCATGTATCCACCTTTGTCT, designada en el presente documento SEQ ID NO: 15; secuencia de la sonda CTAGACCACCTGCGTCTCAGCATC, designada en el presente documento SEQ ID NO: 16) para medir los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de PNPLA3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Se presentan los resultados como porcentaje de inhibición de PNPLA3, respecto a las células de control no tratadas.

TABLA 25

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
898558	581	596	N/A	N/A	GGCATCCAC GACTTCG	87	1672
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCC	0	17

5

10

15

20

25

30

35

					AGCGCGA		
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCC GCAGCAG	0	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGT CCTGATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATC TGGGTCG	76	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGC GGCGGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGC GCTCTGC	29	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGAC AAGCTCC	31	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGA CAAGCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAG GTGCGGG	0	25
912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGA GGTGCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGG AGGTGCG	16	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACAT GCGCGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACA TGCGCGC	2	29
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAAC ATGCGCG	0	30
912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAA CATGCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACA ACATGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCA GTGCAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGC AGTGCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCG GAGAGGA	32	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGG	31	36

5						ACCTGCA		
	912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTG AGAGGAC	60	37
	912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTT CCGACTC	52	38
10	912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCC AATGTTC	31	39
	912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAA GGATGG	93	40
	912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTT GAAGGA	82	41
15	912734	478	493	6052	6067	TGGACATTG GCCGGGA	73	42
	912735	479	494	6053	6068	GTGGACATT GGCCGGG	44	43
	912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGG ACATTGG	29	44
20	912737	528	543	6102	6117	CATCAGACA CTCTGGT	0	45
	912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAG ACACTCT	55	46
	912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACA CCAGAAC	23	47
25	912740	582	597	N/A	N/A	AGGCATCCA CGACTTC	40	1673
	912741	584	599	N/A	N/A	CAAGGCATC CACGACT	55	1674
	912742	591	606	N/A	N/A	AACATACCA AGGCATC	59	1675
30	912743	593	608	N/A	N/A	GGAACATAC CAAGGCA	69	1676
	912744	594	609	7824	7839	AGGAACATA CCAAGGC	85	1677
	912745	625	640	7855	7870	GGGATAAGG CCACTGT	71	1678
35	912746	626	641	7856	7871	AGGGATAAG GCCACTG	12	1679
	912747	630	645	7860	7875	AAGGAGGGA	0	1680

					TAAGGCC		
5	912748	652	667	N/A	N/A	ACATATCGC ACGCCTC	35 1681
	912749	653	668	N/A	N/A	CACATATCG CACGCCT	3 1682
	912750	654	669	N/A	N/A	CCACATATC GCACGCC	27 1683
10	912751	656	671	N/A	N/A	ATCCACATAT CGCACG	24 1684
	912752	660	675	11878	11893	CTCCATCCA CATATCG	87 1685
	912753	689	704	11907	11922	ATCAATGAA GGGTACG	79 1686
15	912754	690	705	11908	11923	CATCAATGA AGGGTAC	63 1687
	912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAA TGAAGGG	68 48
	912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGC ATCAATG	88 49
20	912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCA GATGTCTG	75 50
	912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGC AGATGTC	82 51
	912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGA GCTTGGT	96 52
25	912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGG TTCCCTG	0 53
	912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAA GCTCTCG	0 54
	912762	873	888	13609	13624	GGCATATCT CTCCCAG	0 55
30	912763	874	889	13610	13625	AGGCATATC TCTCCCA	0 56
	912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTC GAAGGC	71 57
	912765	888	903	13624	13639	CCAAATATC CTCGAAG	37 58
35	912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATC	0 59

					CTCGAA		
912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCA AATATCC	42	60
912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATG CCCTTCT	5	61
912769	968	983	16088	16103	ATCCATCCC TTCTGAG	6	62
912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGC GACCTCA	0	63
912771	1004	1019	16124	16139	ACTCATGTTT GCCCAG	67	64
912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTG CAAATCT	71	75
912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAA GTTGCAA	37	76
912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGG TAGCAAG	25	77
912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGG GTAGCAA	64	78

TABLA 26

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
25	912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATG GGTAGCA	65	79
30	912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTA ATGGGT	43	80
	912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCT AATGGG	0	81
35	912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATC CTAATGG	59	82
	912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGA CATTATC	8	83
	912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATA	86	84

5						AGACAT		
	912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCA GGGTACA	58	85
	912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGC AGGGTAC	5	86
	912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTC CACAGGC	68	87
	912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGC AGATTCC	84	88
	912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGC AATGGCA	63	89
	912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCG CAATGGC	54	90
	912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATC GCAATGG	59	91
	912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTC ACCAGTC	51	92
	912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCA TGTCACC	32	93
20	912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCC ATGTCAC	44	94
	912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCT GGAAGCC	0	95
	912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATC TGGAAGC	0	96
	912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGA GTGAACA	6	97
30	912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGG ACCTGGA	54	98
	912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGG GACCTGG	33	99
	912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTG GGACCTG	0	100
35	912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGG CATTTGG	7	101
	912809	1523	1538	25286	25301	GTTCAGGCT GGACCTG	17	102
	912810	1547	1562	25310	25325	AGGTACTTTA	30	103

5						TTGCCC		
	912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGTAC TTTATTG	55	104
	912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCA CCTCTG	87	105
	912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTA GCACCTC	85	106
	912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTT AGCACCT	26	107
10	912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAA GATGGGA	66	108
15	912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACA AAGATGG	41	109
	912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCG GAGGTAG	35	110
	912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCA GCTCAGA	76	111
	912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTC AGCTCAG	77	112
	912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTT TCATAA	18	113
25	912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACC GCTGCAC	1	114
	912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGT GCTGGAC	90	115
	912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAG TTAAGTG	86	116
	912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGA GTTAAGT	79	117
	912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTA GAGTTA	89	118
35	912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTA TTAGAGT	79	119
	912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAAC GCATGCT	73	120
	912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAAC GCATGC	69	121
	912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGA	0	122

					CCCTCTG		
5	912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGG ACCCTCT	44 123
	912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGG GACCCTC	67 124
	912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAA GGGACCC	50 125
10	912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGG GCCACGA	78 126
	912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAG GGCCAC	72 127
	912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATA GGGCCA	65 128
15	912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCT GACCATT	82 129
	912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGT CTGACCA	39 130
	912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAG TCTGACC	84 131
20	912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAAC AGTCTGA	72 132
	912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCT GGAACAG	84 133
	912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAG AACCTC	87 134
25	912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCA AACACCT	18 135
	912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGG CCAGCCT	46 136
	912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCAC ACATGGG	71 137
30	912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAAC TGCACCC	0 138
	912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTT GCAGAC	68 139
	912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTA GTCAAG	90 140
35	912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGT	94 141

5						AGTCAA		
	912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTG TTACCC	87	142
	912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATC TTGTTA	60	143
	912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCA TCTTGT	50	144
	912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATC ATCTTG	72	145
10	912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTAT CATCTT	79	146
	912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAG GTGTTCT	64	147
15	912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGT GAAAAG	77	148
	912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGT TAGGTG	82	149
20	912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTA GTTAGG	77	150
	912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACAT CTCACT	48	151
	912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACA TCTCAC	91	152
25	912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACT AACATC	37	153
	912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTA CTAACA	77	154
30	912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCT ACTAAC	70	155
	912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGC CCTGCAC	42	156

ESTUDIO 2

Se transfectaron células A431 cultivadas a una densidad de 5,000 células por pocillo mediante captación libre con oligonucleótido antisentido 1,000 nM. Tras un periodo de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de PNPLA3 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS36070 para cuantificar los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de PNPLA3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Se presentan los resultados como porcentaje de

inhibición de PNPLA3, respecto a las células de control no tratadas.

TABLA 27

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

5		Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
10		915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	97	702
		959270	413	428	5987	6002	ATGGAAGAT GCCAATG	32	1688
15		959280	491	506	6065	6080	GGAGATGAG CTGGTGG	66	1689
		959290	793	808	12011	12026	AGACTGAGC TTGGTGA	78	1690
		959300	899	914	13635	13650	CCTGAATGC ATCCAAA	69	1691
20		959310	1084	1099	16204	16219	ATGCTGAGA CGCAGGT	0	1692
		959320	1256	1271	19096	19111	AATGGCAGA TTCCACA	25	1693
25		959330	1642	1657	25405	25420	CTCTGAAAG AATCTGC	75	1694
		959340	1659	1674	25422	25437	ATGGGAAAC TTAGCA	77	1695
		959350	1839	1854	25602	25617	TGTCATTTCC CAACCA	79	1696
30		959360	2114	2129	25877	25892	TTTGTAGTAGT CAAGGT	88	1697
		959370	2223	2238	25986	26001	GCTTCCTTA CATTTTT	85	1698
35		959380	2269	2284	26032	26047	TAACATCTCA CTGATT	42	1699
		959390	N/A	N/A	4311	4326	CTAGTGAGA AACAAAC	0	1700
		959400	N/A	N/A	4761	4776	TTATTGTTGC	32	1701

					TAAACC		
	959410	N/A	N/A	4863	4878	ACTTTAGGC TCCTGGG	60 1702
5	959420	N/A	N/A	5285	5300	AGCCATAAA TCTTGGG	24 1703
	959430	N/A	N/A	5573	5588	ATGACATCAT GGCTTC	93 1704
	959440	N/A	N/A	5603	5618	TTATTCAATG TGGCTT	95 1705
10	959450	N/A	N/A	5640	5655	GGGCTCAAT GAAATTA	12 1706
	959460	N/A	N/A	5713	5728	CTTAGTATGA AATATC	86 1707
15	959470	N/A	N/A	5808	5823	TACTGTCTAC TATGGG	91 1708
	959480	N/A	N/A	6157	6172	CTTACATCCA CGACTT	35 1709
	959660	N/A	N/A	12153	12168	CAGTAACTG GTAGCTC	74 1710
20	959670	N/A	N/A	12169	12184	TGTTTGATTG TGCAGA	95 1711
	959680	N/A	N/A	12210	12225	CGCCTTTTAT TTCCGT	92 1712
25	959690	N/A	N/A	12313	12328	ATAACCACA GCCTGGG	66 1713
	959700	N/A	N/A	12675	12690	ATAAGAATCA TCTTAG	7 1714
	959710	N/A	N/A	12711	12726	ACTACCGAA CGCAGTT	41 1715
30	959720	N/A	N/A	12757	12772	TAGAGTGGT AAGGCAT	84 1716
	959730	N/A	N/A	12793	12808	GGTTGGTGT ACATGGT	96 1717
35	959740	N/A	N/A	12880	12895	TCCTGTTAG ACAGCTT	93 1718
	959750	N/A	N/A	12902	12917	ATAAAGCAC ACGGGAA	86 1719
	959760	N/A	N/A	12931	12946	TAAGAGCTG	85 1720

					TCTCCTC		
	959770	N/A	N/A	12972	12987	CTAACAAACT TTGCAG	79 1721
5	959780	N/A	N/A	13392	13407	TGTCACCCT TCCACGG	15 1722
	959790	N/A	N/A	13526	13541	ATTGGAAGA CCGCAGA	43 1723
10	959800	N/A	N/A	13706	13721	CCGCTAGTA AATGCTT	44 1724
	959810	N/A	N/A	13737	13752	AACTAAGGC AAATCTC	77 1725
	959820	N/A	N/A	13915	13930	GAGTCATGA CATCCCA	89 1726
15	959830	N/A	N/A	14299	14314	GCAGATAAA TACACAT	93 1727
	959840	N/A	N/A	14424	14439	TTTCCCATC GACACAG	78 1728
	959850	N/A	N/A	14571	14586	GCTCCTACT TATCCCC	76 1729
20	959860	N/A	N/A	15202	15217	TATTGCCAG GTATCTG	64 1730
	959870	N/A	N/A	15599	15614	CAATACATA GCAGAGC	23 1731
25	959880	N/A	N/A	17192	17207	TTAGTCCGT GTTCAGG	90 1732
	959890	N/A	N/A	17222	17237	GTAGCTGGT TTGTGGG	20 1733
30	959900	N/A	N/A	17295	17310	CATCTCTTAG GGCACC	79 1734
	959910	N/A	N/A	18393	18408	GTTTGGAAG TCGCCAT	77 1735
	959920	N/A	N/A	20284	20299	AGGAAGCCC AATCAAG	85 1736
35	959930	N/A	N/A	20512	20527	CAGATTGAG TCTCCTG	10 1737
	959940	N/A	N/A	20607	20622	TTTTACGATC ATCATT	72 1738
	959950	N/A	N/A	20661	20676	GCTTAGAAA	75 1739

					TTGCAGT		
959960	N/A	N/A	20812	20827	AGGGTAATA TTCAGAC	86	1740
959970	N/A	N/A	20934	20949	TGTAGCAGA CAGATCA	74	1741
959980	N/A	N/A	21000	21015	TTTAACAGCT CAGGTA	66	1742
959990	N/A	N/A	21405	21420	ATTCTAGACA TGGCCA	51	1743
960000	N/A	N/A	21442	21457	AACCAATATA CTGAGA	71	1744
960010	N/A	N/A	21545	21560	AGACATATG ACATTTTC	91	1745
960020	N/A	N/A	22765	22780	ACATGACAG ACTAACT	55	1746
960030	N/A	N/A	24039	24054	CATCAATGC TGCACTC	13	1747

TABLA 28

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
959271	425	440	5999	6014	GTTGAAGGA TGGATGG	90	1748
959281	511	526	6085	6100	AGAGAGATG CCTATTT	73	1749
959291	813	828	12031	12046	GGTCCCTG TGCAGAG	79	1750
959301	904	919	13640	13655	AAGAACCTG AATGCAT	48	1751
959311	1085	1100	16205	16220	GATGCTGAG ACGCAGG	0	1752
959321	1602	1617	25365	25380	ACAGACTCT	45	1753

5

10

15

20

25

30

35

					TCTCTAG		
959331	1643	1658	25406	25421	CCTCTGAAA GAATCTG	81	1754
959341	1673	1688	25436	25451	GTAGCTGCA CAAAGAT	69	1755
959351	1842	1857	25605	25620	TGGTGTCTAT TTCCCAA	19	1756
959361	2115	2130	25878	25893	TTTTTAGTAG TCAAGG	91	1757
959371	2240	2255	26003	26018	ATTCAACAG GTAACAA	69	1758
959381	2271	2286	26034	26049	ACTAACATCT CACTGA	33	1759
959391	N/A	N/A	4313	4328	AGCTAGTGA GAAACAA	47	1760
959401	N/A	N/A	4764	4779	CTTTTATTGT TGCTAA	77	1761
959411	N/A	N/A	4868	4883	AGTGTACTTT AGGCTC	90	1762
959421	N/A	N/A	5286	5301	CAGCCATAA ATCTTGG	0	1763
959431	N/A	N/A	5574	5589	AATGACATC ATGGCTT	74	1764
959441	N/A	N/A	5604	5619	TTTATTCAAT GTGGCT	96	1765
959451	N/A	N/A	5642	5657	TTGGGCTCA ATGAAAT	0	1766
959461	N/A	N/A	5714	5729	GCTTAGTAT GAAATAT	78	1767
959471	N/A	N/A	5809	5824	GTAAGTCT ACTATGG	78	1768
959481	N/A	N/A	6160	6175	CTGCTTACAT CCACGA	4	1769
959661	N/A	N/A	12154	12169	ACAGTAACT GGTAGCT	72	1770
959671	N/A	N/A	12170	12185	CTGTTTGATT GTGCAG	50	1771
959681	N/A	N/A	12211	12226	GCGCCTTTT	14	1772

5

10

15

20

25

30

35

					ATTTCCG		
959691	N/A	N/A	12322	12337	CCTGACTAT ATAACCA	56	1773
959701	N/A	N/A	12689	12704	GACCGTGT TCCAAAT	97	1774
959711	N/A	N/A	12712	12727	AACTACCGA ACGCAGT	48	1775
959721	N/A	N/A	12759	12774	GGTAGAGTG GTAAGGC	95	1776
959731	N/A	N/A	12828	12843	CATAGCCTT CTTTCTT	93	1777
959741	N/A	N/A	12882	12897	AATCCTGT GACAGC	90	1778
959751	N/A	N/A	12903	12918	TATAAAGCA CACGGGA	82	1779
959761	N/A	N/A	12933	12948	AATAAGAGC TGTCTCC	87	1780
959771	N/A	N/A	12974	12989	CCCTAACAA ACTTTGC	62	1781
959781	N/A	N/A	13394	13409	AATGTCACC CTTCCAC	90	1782
959791	N/A	N/A	13527	13542	CATTGGAAG ACCGCAG	76	1783
959801	N/A	N/A	13707	13722	ACCGCTAGT AAATGCT	35	1784
959811	N/A	N/A	13740	13755	TAGAACTAA GGCAAAT	65	1785
959821	N/A	N/A	13916	13931	GGAGTCATG ACATCCC	42	1786
959831	N/A	N/A	14302	14317	TGAGCAGAT AAATACA	75	1787
959841	N/A	N/A	14425	14440	CTTTCCCATC GACACA	79	1788
959851	N/A	N/A	14573	14588	GCGCTCCTA CTTATCC	0	1789
959861	N/A	N/A	15203	15218	ATATTGCCA GGTATCT	67	1790
959871	N/A	N/A	15763	15778	GTGTTGGTT	13	1791

					TATAACA		
959881	N/A	N/A	17194	17209	ACTTAGTCC GTGTTCA	45	1792
959891	N/A	N/A	17224	17239	CTGTAGCTG GTTTGTG	42	1793
959901	N/A	N/A	17296	17311	CCATCTCTTA GGGCAC	53	1794
959911	N/A	N/A	18394	18409	TGTTTGGAA GTCGCCA	87	1795
959921	N/A	N/A	20289	20304	ATCAGAGGA AGCCCAA	84	1796
959931	N/A	N/A	20514	20529	ACCAGATTG AGTCTCC	91	1797
959941	N/A	N/A	20613	20628	CTCTAATTTT ACGATC	70	1798
959951	N/A	N/A	20662	20677	AGCTTAGAA ATTGCAG	0	1799
959961	N/A	N/A	20813	20828	CAGGGTAAT ATTCAGA	87	1800
959971	N/A	N/A	20936	20951	TTTGTAGCA GACAGAT	18	1801
959981	N/A	N/A	21001	21016	TTTTAACAGC TCAGGT	71	1802
959991	N/A	N/A	21406	21421	AATTCTAGAC ATGGCC	25	1803
960001	N/A	N/A	21443	21458	TAACCAATAT ACTGAG	72	1804
960011	N/A	N/A	22023	22038	CGCAAAAAG ACAACGA	16	1805
960021	N/A	N/A	22766	22781	GACATGACA GACTAAC	76	1806
960031	N/A	N/A	24040	24055	CCATCAATG CTGCACT	61	1807

TABLA 29

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

5

10

15

20

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	97	702
959272	426	441	6000	6015	AGTTGAAGG ATGGATG	76	1808
959282	517	532	6091	6106	CTGGTAAGA GAGATGC	64	1809
959292	815	830	12033	12048	GAGGTTCCC TGTGCAG	81	1810
959302	905	920	13641	13656	CAAGAACCT GAATGCA	65	1811
959312	1087	1102	16207	16222	AGGATGCTG AGACGCA	66	1812
959322	1604	1619	25367	25382	TCACAGACT CTTCTCT	50	1813
959332	1644	1659	25407	25422	ACCTCTGAA AGAATCT	69	1814
959342	1675	1690	25438	25453	AGGTAGCTG CACAAAG	78	1815
959352	1903	1918	25666	25681	CAGTCTGAC CATTAA	77	1816
959362	2173	2188	25936	25951	GAAAAAGGT GTTCTAA	85	1817
959372	2242	2257	26005	26020	AAATTCAACA GGTAAC	62	1818
959382	2275	2290	26038	26053	TTCTACTAAC ATCTCA	80	1819
959392	N/A	N/A	4732	4747	ATGATCATGT GGCGGT	80	1820
959402	N/A	N/A	4765	4780	ACTTTTATTG TTGCTA	86	1821
959412	N/A	N/A	4869	4884	GAGTGTACT TTAGGCT	94	1822
959422	N/A	N/A	5389	5404	CTATCAGGT	93	1823

5						GCAGGAG		
	959432	N/A	N/A	5575	5590	CAATGACAT CATGGCT	90	1824
	959442	N/A	N/A	5607	5622	TACTTTATTC AATGTG	0	1825
	959452	N/A	N/A	5643	5658	ATTGGGCTC AATGAAA	35	1826
10	959462	N/A	N/A	5716	5731	TGGCTTAGT ATGAAAT	80	1827
	959472	N/A	N/A	5864	5879	TTTGGCAAG GCCAGAA	0	1828
	959482	N/A	N/A	6960	6975	GCATAGAGG AAGCTCG	32	1829
15	959662	N/A	N/A	12155	12170	GACAGTAAC TGGTAGC	92	1830
	959672	N/A	N/A	12172	12187	TTCTGTTTGA TTGTGC	97	1831
	959682	N/A	N/A	12280	12295	AGGTCTGGG TATATGT	93	1832
20	959692	N/A	N/A	12323	12338	CCCTGACTA TATAACC	32	1833
	959702	N/A	N/A	12691	12706	TTGACCGTG TTTCCAA	94	1834
25	959712	N/A	N/A	12713	12728	AAACTACCG AACGCAG	92	1835
	959722	N/A	N/A	12760	12775	TGGTAGAGT GGTAAGG	94	1836
30	959732	N/A	N/A	12829	12844	GCATAGCCT TCTTTCT	87	1837
	959742	N/A	N/A	12883	12898	CAATCCTGTT AGACAG	13	1838
	959752	N/A	N/A	12904	12919	TTATAAAGCA CACGGG	87	1839
35	959762	N/A	N/A	12934	12949	CAATAAGAG CTGTCTC	81	1840
	959772	N/A	N/A	13370	13385	TGCAGGCAC CCCAGCA	0	1841
	959782	N/A	N/A	13395	13410	GAATGTCAC	90	1842

					CCTTCCA		
	959792	N/A	N/A	13528	13543	TCATTGGAA GACCGCA	84 1843
5	959802	N/A	N/A	13708	13723	GACCGCTAG TAAATGC	57 1844
	959812	N/A	N/A	13741	13756	TTAGAACTAA GGCAAA	78 1845
	959822	N/A	N/A	13917	13932	TGGAGTCAT GACATCC	0 1846
10	959832	N/A	N/A	14303	14318	CTGAGCAGA TAAATAC	74 1847
	959842	N/A	N/A	14553	14568	AGTCTTAATG TGGATT	76 1848
15	959852	N/A	N/A	14667	14682	AGTGTCCCC ATCCCCA	54 1849
	959862	N/A	N/A	15204	15219	AATATTGCCA GGTATC	56 1850
	959872	N/A	N/A	15765	15780	TAGTGTGG TTTATAA	89 1851
20	959882	N/A	N/A	17196	17211	TGACTTAGT CCGTGTT	43 1852
	959892	N/A	N/A	17225	17240	TCTGTAGCT GGTTTGT	61 1853
25	959902	N/A	N/A	17298	17313	TCCCATCTCT TAGGGC	24 1854
	959912	N/A	N/A	18396	18411	TATGTTTGA AGTCGC	91 1855
30	959922	N/A	N/A	20290	20305	AATCAGAGG AAGCCCA	40 1856
	959932	N/A	N/A	20515	20530	AACCAGATT GAGTCTC	72 1857
	959942	N/A	N/A	20614	20629	TCTCTAATT TACGAT	23 1858
35	959952	N/A	N/A	20663	20678	CAGCTTAGA AATTGCA	24 1859
	959962	N/A	N/A	20814	20829	CCAGGGTAA TATTCAG	87 1860
	959972	N/A	N/A	20937	20952	CTTTGTAGC	50 1861

					AGACAGA		
959982	N/A	N/A	21003	21018	TATTTTAACA GCTCAG	94	1862
959992	N/A	N/A	21409	21424	TGCAATTCTA GACATG	12	1863
960002	N/A	N/A	21445	21460	ACTAACCAAT ATACTG	55	1864
960012	N/A	N/A	22541	22556	CAACAGATT ACTGGAC	28	1865
960022	N/A	N/A	22768	22783	AGGACATGA CAGACTA	66	1866
960032	N/A	N/A	24041	24056	ACCATCAAT GCTGCAC	79	1867

TABLA 30

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
959273	427	442	6001	6016	AAGTTGAAG GATGGAT	86	1868
959283	694	709	11912	11927	TTGGCATCA ATGAAGG	73	1869
959293	816	831	12034	12049	AGAGGTTCC CTGTGCA	80	1870
959303	906	921	13642	13657	CCAAGAACC TGAATGC	65	1871
959313	1090	1105	16210	16225	GGCAGGATG CTGAGAC	43	1872
959323	1605	1620	25368	25383	CTCACAGAC TCTTCTC	81	1873
959333	1646	1661	25409	25424	GCACCTCTG AAAGAAT	51	1874
959343	1677	1692	25440	25455	GGAGGTAGC	73	1875

					TGCACAA		
	959353	1904	1919	25667	25682	ACAGTCTGA CCATTAA	85 1876
5	959363	2179	2194	25942	25957	TTAGGTGAA AAAGGTG	91 1877
	959373	2258	2273	26021	26036	TGATTCACAT AATACA	71 1878
10	959383	2277	2292	26040	26055	TATTCTACTA ACATCT	38 1879
	959393	N/A	N/A	4733	4748	AATGATCAT GTGGCGG	93 1880
	959403	N/A	N/A	4767	4782	TGACTTTTAT TGTTGC	87 1881
15	959413	N/A	N/A	4870	4885	TGAGTGTAC TTAGGC	94 1882
	959423	N/A	N/A	5392	5407	ATGCTATCA GGTGCAG	0 1883
	959433	N/A	N/A	5578	5593	GCACAATGA CATCATG	86 1884
20	959443	N/A	N/A	5608	5623	TTACTTTATT CAATGT	9 1885
	959453	N/A	N/A	5644	5659	TATTGGGCT CAATGAA	80 1886
25	959463	N/A	N/A	5798	5813	TATGGGAGC CACATGT	4 1887
	959473	N/A	N/A	5866	5881	CTTTTGGA AGGCCAG	0 1888
	959483	N/A	N/A	7199	7214	TTAAACAGA GGATGCA	31 1889
30	959663	N/A	N/A	12156	12171	AGACAGTAA CTGGTAG	75 1890
	959673	N/A	N/A	12199	12214	TCCGTTAAC CATCAAG	95 1891
35	959683	N/A	N/A	12282	12297	TTAGGTCTG GGTATAT	94 1892
	959693	N/A	N/A	12324	12339	CCCCTGACT ATATAAC	0 1893
	959703	N/A	N/A	12692	12707	CTTGACCGT	97 1894

					GTTTCCA		
	959713	N/A	N/A	12715	12730	TTAAACTACC GAACGC	95 1895
5	959723	N/A	N/A	12761	12776	ATGGTAGAG TGGTAAG	77 1896
	959733	N/A	N/A	12832	12847	ATTGCATAG CCTTCTT	95 1897
	959743	N/A	N/A	12884	12899	CCAATCCTG TTAGACA	83 1898
10	959753	N/A	N/A	12908	12923	CTGCTTATAA AGCACA	2 1899
	959763	N/A	N/A	12935	12950	ACAATAAGA GCTGTCT	85 1900
15	959773	N/A	N/A	13372	13387	TTTGCAGGC ACCCCAG	63 1901
	959783	N/A	N/A	13396	13411	TGAATGTCA CCCTTCC	53 1902
	959793	N/A	N/A	13531	13546	GCATCATTG GAAGACC	86 1903
20	959803	N/A	N/A	13713	13728	ACCAAGACC GCTAGTA	38 1904
	959813	N/A	N/A	13743	13758	TGTTAGAACT AAGGCA	79 1905
25	959823	N/A	N/A	13919	13934	CCTGGAGTC ATGACAT	7 1906
	959833	N/A	N/A	14304	14319	TCTGAGCAG ATAAATA	39 1907
	959843	N/A	N/A	14554	14569	AAGTCTTAAT GTGGAT	84 1908
30	959853	N/A	N/A	14669	14684	TTAGTGTCC CCATCCC	78 1909
	959863	N/A	N/A	15205	15220	GAATATTGC CAGGTAT	86 1910
35	959873	N/A	N/A	15766	15781	TTAGTGTTG GTTTATA	92 1911
	959883	N/A	N/A	17198	17213	TTGACTTAG TCCGTG	86 1912
	959893	N/A	N/A	17226	17241	CTCTGTAGC	82 1913

5

10

15

20

25

30

					TGGTTTG		
959903	N/A	N/A	17601	17616	TTGATAGTG AATGTGT	83	1914
959913	N/A	N/A	18397	18412	ATATGTTTGG AAGTCG	91	1915
959923	N/A	N/A	20291	20306	CAATCAGAG GAAGCCC	34	1916
959933	N/A	N/A	20516	20531	TAACCAGATT GAGTCT	66	1917
959943	N/A	N/A	20615	20630	GTCTCTAATT TTACGA	53	1918
959953	N/A	N/A	20664	20679	ACAGCTTAG AAATTGC	89	1919
959963	N/A	N/A	20843	20858	CTGTATTAG CTCAATA	67	1920
959973	N/A	N/A	20938	20953	TCTTTGTAGC AGACAG	84	1921
959983	N/A	N/A	21004	21019	TTATTTTAAC AGCTCA	92	1922
959993	N/A	N/A	21410	21425	CTGCAATTCT AGACAT	29	1923
960003	N/A	N/A	21535	21550	CATTTCAGA GTATAAG	46	1924
960013	N/A	N/A	22708	22723	GATGTGAGT GAAATAA	69	1925
960023	N/A	N/A	22769	22784	AAGGACATG ACAGACT	68	1926
960033	N/A	N/A	24043	24058	CCACCATCA ATGCTGC	58	1927

TABLA 31

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG	99	702

5

10

15

20

25

30

35

					TTTTGGC		
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATC AATGAAG	69	1928
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTT CCTGTGC	83	1929
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGAT GCTGAGA	22	1930
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGA CTCTTCT	68	1931
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCT GAAAGAA	67	1932
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAG CTGCACA	85	1933
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAA CCTCAT	51	1934
959384	N/A	N/A	4303	4318	AAACAAACC CTCCGTC	10	1935
959394	N/A	N/A	4734	4749	AAATGATCAT GTGGCG	94	1936
959404	N/A	N/A	4768	4783	CTGACTTTTA TTGTTG	74	1937
959414	N/A	N/A	4871	4886	GTGAGTGTA CTTTAGG	98	1938
959424	N/A	N/A	5393	5408	AATGCTATCA GGTGCA	31	1939
959434	N/A	N/A	5579	5594	TGCACAATG ACATCAT	88	1940
959444	N/A	N/A	5621	5636	CTACCTGTG TCTTTTA	90	1941
959454	N/A	N/A	5647	5662	ATATATTGG GCTCAAT	81	1942
959474	N/A	N/A	5867	5882	ACTTTTGGC AAGGCCA	17	1943
959484	N/A	N/A	7211	7226	CCGCAAACA AGGTAA	22	1944
959684	N/A	N/A	12283	12298	TTTAGGTCT GGGTATA	93	1945
959694	N/A	N/A	12325	12340	CCCCCTGAC	18	1946

					TATATAA		
	959704	N/A	N/A	12693	12708	TCTTGACCG TGTTTCC	97 1947
5	959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCAT AGCCTTC	96 1948
	959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCC TGTTAGA	59 1949
10	959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATA AAGCAC	100 1950
	959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTTGCAGG CACCCCA	72 1951
	959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGT CACCCCTT	92 1952
15	959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGA CCGCTAG	47 1953
	959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTA TTAAAG	0 1954
	959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAA TGTGGA	88 1955
20	959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTC CCCATCC	76 1956
	959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTT GGTTTAT	95 1957
25	959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTTA GTCCGT	96 1958
	959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTG GAAGTC	87 1959
30	959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAG ATTGAGT	96 1960
	959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTA GAAATTG	88 1961
	959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTA GCTCAAT	92 1962
35	959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTA GCAGAC	84 1963
	959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTTATTTTA ACAGCT	85 1964
	959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAAT	61 1965

					TCTAGAC		
960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGA GTGAAAT	70	1966
960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACAT GACAGAC	87	1967

TABLA 32

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTT GCTTAAG	81	1968
959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATC AATGAA	62	1969
959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGC TCATCTC	64	1970
959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCT CTGAAAG	72	1971
959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGA GTTAAG	77	1972
959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGA ACCTCA	71	1973
959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGT GAAAAA	81	1974
959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTC ACATAAT	70	1975
959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGA TCATGTG	66	1976
959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTT ATTGTT	84	1977
959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGT ACTTTAG	94	1978
959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTAT CAGGTG	81	1979
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAAT	86	1980

					GACATCA		
5	959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTG TGTCTT	97 1981
	959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATAT TGGGCT	97 1982
	959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGC AAGGCC	70 1983
10	959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGT AGGTAA	72 1984
	959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTC CTGGCAA	55 1985
	959675	N/A	N/A	12201	12216	TTCCGTTAA CCATCA	94 1986
15	959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGT GGCTGGG	93 1987
	959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGAC CGTGTTT	97 1988
	959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTAAACT ACCGAAC	11 1989
20	959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTG CAAATTT	89 1990
	959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATC CTGTTAG	46 1991
	959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTAT AAAGCA	42 1992
25	959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAG GCACCCC	87 1993
	959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATG TCACCCT	94 1994
	959805	N/A	N/A	13716	13731	TTTACCAAGA CCGCTA	86 1995
30	959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAG TATTAA	0 1996
	959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAG CATCACC	62 1997
	959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTC CCCATC	78 1998
35	959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATAT	93 1999

5

10

15

20

25

					TGCCAG		
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTTAGTG TTGGTTT	94	2000
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACC TCAAGAA	0	2001
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTT TGGAAG	50	2002
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAG AGGAAGC	41	2003
959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTAT TACCTG	91	2004
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCA GGGTAAT	91	2005
959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATT AGCTCAA	90	2006
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTG TAGCAGA	0	2007
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAG GAAATGA	64	2008
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAAGAT GTGAGTG	78	2009
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGAC ATGACAG	80	2010
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGA GGAAGGA	68	2011

TABLA 33

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
959276	447	462	6021	6036	CCTGTCGGA GGAAGTT	37	2012
959286	699	714	11917	11932	TTGTTTTGGC	73	2013

5

10

15

20

25

30

35

					ATCAAT		
959296	895	910	13631	13646	AATGCATCC AAATATC	0	2014
959306	1069	1084	16189	16204	TGGTCTAGC AGCTCAT	25	2015
959316	1221	1236	19061	19076	TTACATAAGA CATTAT	35	2016
959326	1614	1629	25377	25392	CTCAAGTGA CTCACAG	85	2017
959336	1650	1665	25413	25428	TTTAGCACCT CTGAAA	24	2018
959346	1834	1849	25597	25612	TTTCCAAC CAGCTGA	60	2019
959356	2096	2111	25859	25874	TCATCTTTGC AGACCA	90	2020
959366	2184	2199	25947	25962	TTTAGTTAGG TGAAAA	57	2021
959376	2262	2277	26025	26040	TCACTGATTC ACATAA	86	2022
959386	N/A	N/A	4306	4321	GAGAAACAA ACCCTCC	0	2023
959396	N/A	N/A	4738	4753	GTGCAAATG ATCATGT	69	2024
959406	N/A	N/A	4771	4786	AAGCTGACT TTTATTG	57	2025
959416	N/A	N/A	5276	5291	TCTTGGGAT GCACAGG	49	2026
959426	N/A	N/A	5397	5412	CCTTAATGCT ATCAGG	0	2027
959436	N/A	N/A	5581	5596	AATGCACAA TGACATC	69	2028
959446	N/A	N/A	5625	5640	AATTCTACCT GTGTCT	82	2029
959456	N/A	N/A	5652	5667	TTTGGATATA TTGGGC	95	2030
959466	N/A	N/A	5802	5817	CTACTATGG GAGCCAC	64	2031
959476	N/A	N/A	5871	5886	TAATACTTTT	29	2032

					GGCAAG		
	959486	N/A	N/A	7784	7799	TTATAGGCG AGAGCAC	0 2033
5	959656	N/A	N/A	12147	12162	CTGGTAGCT CCTGGCA	44 2034
	959666	N/A	N/A	12164	12179	GATTGTGCA GACAGTA	95 2035
10	959676	N/A	N/A	12202	12217	ATTTCCGTTA ACCATC	93 2036
	959686	N/A	N/A	12288	12303	TGAGTTTTAG GTCTGG	96 2037
	959696	N/A	N/A	12669	12684	ATCATCTTAG TGGCTG	91 2038
15	959706	N/A	N/A	12696	12711	TGTTCTTGAC CGTGTT	98 2039
	959716	N/A	N/A	12719	12734	AAGGTTAAA CTACCGA	6 2040
	959726	N/A	N/A	12785	12800	TACATGGTC TGCAAAT	90 2041
20	959736	N/A	N/A	12838	12853	CATTGCATT GCATAGC	96 2042
	959746	N/A	N/A	12888	12903	AAAACCAAT CCTGTTA	47 2043
25	959756	N/A	N/A	12911	12926	CATCTGCTTA TAAAGC	81 2044
	959766	N/A	N/A	12967	12982	AAACTTTGCA GCCTAT	93 2045
	959776	N/A	N/A	13376	13391	AGACTTTGC AGGCACC	90 2046
30	959786	N/A	N/A	13400	13415	GGCTTGAAT GTCACCC	69 2047
	959796	N/A	N/A	13697	13712	AATGCTTGT CAAAAGG	70 2048
35	959806	N/A	N/A	13717	13732	CTTTACCAA GACCGCT	82 2049
	959816	N/A	N/A	13747	13762	TAAGTGTTA GAACTAA	30 2050
	959826	N/A	N/A	14232	14247	ACCAACTTTT	79 2051

					AGTATT		
	959836	N/A	N/A	14419	14434	CATCGACAC AGCATCA	59 2052
5	959846	N/A	N/A	14557	14572	CCAAAGTCT TAATGTG	53 2053
	959856	N/A	N/A	14676	14691	CCATCTCTTA GTGTCC	88 2054
	959866	N/A	N/A	15210	15225	CTTAGGAAT ATTGCCA	87 2055
10	959876	N/A	N/A	15770	15785	AGGGTTAGT GTTGGTT	89 2056
	959886	N/A	N/A	17202	17217	TCTGTTTGAC TTAGTC	70 2057
15	959896	N/A	N/A	17290	17305	CTTAGGGCA CCTCAAG	30 2058
	959906	N/A	N/A	17735	17750	TAATCTGGT CATATGG	43 2059
	959916	N/A	N/A	18445	18460	TGCTTACGG AGCATAG	0 2060
20	959926	N/A	N/A	20472	20487	CTCTAGACG GGAAGCT	31 2061
	959936	N/A	N/A	20601	20616	GATCATCATT ATTACC	71 2062
25	959946	N/A	N/A	20652	20667	TTGCAGTGC CCTGGCC	31 2063
	959956	N/A	N/A	20804	20819	ATTCAGACC AGGGTAA	87 2064
	959966	N/A	N/A	20847	20862	ATGCCTGTA TTAGCTC	65 2065
30	959976	N/A	N/A	20942	20957	AGCCTCTTT GTAGCAG	5 2066
	959986	N/A	N/A	21008	21023	GAGGTTATTT TAACAG	69 2067
35	959996	N/A	N/A	21435	21450	ATACTGAGA GGAAATG	68 2068
	960006	N/A	N/A	21539	21554	ATGACATTC AGAGTA	88 2069
	960016	N/A	N/A	22715	22730	GTGTAAAGA	84 2070

					TGTGAGT		
960026	N/A	N/A	24033	24048	TGCTGCACT CAAAGAG	0	2071
960038	N/A	N/A	19377	19392	TCACAAGAG ACTGGAC	31	2072

TABLA 34

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
959277	481	496	6055	6070	TGGTGGACA TTGGCCG	5	2073
959287	707	722	11925	11940	GGTGATGGT TGTTTTG	85	2074
959297	896	911	13632	13647	GAATGCATC CAAATAT	0	2075
959307	1070	1085	16190	16205	GTGGTCTAG CAGCTCA	66	2076
959317	1223	1238	19063	19078	CATTACATAA GACATT	46	2077
959327	1615	1630	25378	25393	CCTCAAGTG ACTCACA	83	2078
959337	1651	1666	25414	25429	CTTTAGCAC CTCTGAA	71	2079
959347	1835	1850	25598	25613	ATTTCCCAAC CAGCTG	49	2080
959357	2099	2114	25862	25877	TTATCATCTT TGCAGA	48	2081
959367	2185	2200	25948	25963	TTTtagTTAG GTGAAA	43	2082
959377	2263	2278	26026	26041	CTCACTGATT CACATA	79	2083
959387	N/A	N/A	4307	4322	TGAGAAACA	0	2084

5						AACCCTC		
	959397	N/A	N/A	4739	4754	TGTGCAAAT GATCATG	82	2085
	959407	N/A	N/A	4859	4874	TAGGCTCCT GGGACCT	0	2086
	959417	N/A	N/A	5277	5292	ATCTTGGA TGCACAG	89	2087
	959427	N/A	N/A	5567	5582	TCATGGCTT CCAGTGT	78	2088
10	959437	N/A	N/A	5600	5615	TTCAATGTG GCTTCTA	96	2089
15	959447	N/A	N/A	5627	5642	TTAATTCTAC CTGTGT	72	2090
	959457	N/A	N/A	5706	5721	TGAAATATCT CATTAG	77	2091
	959467	N/A	N/A	5805	5820	TGTCTACTAT GGGAGC	83	2092
	959477	N/A	N/A	5875	5890	ATGGTAATA CTTTTGG	75	2093
	959657	N/A	N/A	12148	12163	ACTGGTAGC TCCTGGC	78	2094
25	959667	N/A	N/A	12165	12180	TGATTGTGC AGACAGT	97	2095
	959677	N/A	N/A	12203	12218	TATTTCCGTT AACCAT	91	2096
	959687	N/A	N/A	12289	12304	CTGAGTTTTA GGTCTG	96	2097
	959697	N/A	N/A	12671	12686	GAATCATCTT AGTGGC	94	2098
	959707	N/A	N/A	12697	12712	TTGTTCTTGA CCGTGT	98	2099
35	959717	N/A	N/A	12753	12768	GTGGTAAGG CATACTA	35	2100
	959727	N/A	N/A	12789	12804	GGTGTACAT GGTCTGC	97	2101
	959737	N/A	N/A	12839	12854	GCATTGCAT TGCATAG	92	2102
	959747	N/A	N/A	12890	12905	GGAAAACCA	69	2103

5

10

15

20

25

30

35

					ATCCTGT		
959757	N/A	N/A	12927	12942	AGCTGTCTC CTCTACT	70	2104
959767	N/A	N/A	12968	12983	CAAACCTTG CAGCCTA	95	2105
959777	N/A	N/A	13377	13392	GAGACTTTG CAGGCAC	88	2106
959787	N/A	N/A	13402	13417	TCGGCTTGA ATGTCAC	67	2107
959797	N/A	N/A	13700	13715	GTAAATGCTT GTCAAA	91	2108
959807	N/A	N/A	13720	13735	AGTCTTTACC AAGACC	0	2109
959817	N/A	N/A	13911	13926	CATGACATC CCAGTTC	29	2110
959827	N/A	N/A	14233	14248	AACCAACTTT TAGTAT	27	2111
959837	N/A	N/A	14420	14435	CCATCGACA CAGCATC	89	2112
959847	N/A	N/A	14567	14582	CTACTTATCC CCAAAG	16	2113
959857	N/A	N/A	14677	14692	GCCATCTCT TAGTGTC	36	2114
959867	N/A	N/A	15211	15226	CCTTAGGAA TATTGCC	75	2115
959877	N/A	N/A	15771	15786	GAGGGTTAG TGTTGGT	93	2116
959887	N/A	N/A	17218	17233	CTGGTTTGT GGGTTCT	75	2117
959897	N/A	N/A	17291	17306	TCTTAGGGC ACCTCAA	53	2118
959907	N/A	N/A	17736	17751	TTAATCTGGT CATATG	0	2119
959917	N/A	N/A	18852	18867	ACAAAAGCG ACAAGGT	33	2120
959927	N/A	N/A	20508	20523	TTGAGTCTC CTGACCA	65	2121
959937	N/A	N/A	20602	20617	CGATCATCA	87	2122

5

10

15

20

					TTATTAC		
959947	N/A	N/A	20653	20668	ATTGCAGTG CCCTGGC	69	2123
959957	N/A	N/A	20805	20820	TATTCAGAC CAGGGTA	89	2124
959967	N/A	N/A	20848	20863	GATGCCTGT ATTAGCT	72	2125
959977	N/A	N/A	20944	20959	GCAGCCTCT TTGTAGC	0	2126
959987	N/A	N/A	21010	21025	CTGAGGTTA TTTTAAC	40	2127
959997	N/A	N/A	21436	21451	TATACTGAG AGGAAAT	47	2128
960007	N/A	N/A	21541	21556	ATATGACATT TCAGAG	91	2129
960017	N/A	N/A	22716	22731	CGTGTAAG ATGTGAG	87	2130
960027	N/A	N/A	24035	24050	AATGCTGCA CTCAAAG	31	2131
960039	N/A	N/A	20215	20230	TAACAACTA TGCCTA	44	2132

TABLA 35

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

25

30

35

Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
959274	439	454	6013	6028	AGGAACTTG CTTAAGT	73	2133
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATC AATGAAG	60	1928
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTT CCTGTGC	77	1929
959304	1063	1078	16183	16198	AGCAGCTCA	62	2134

5

10

15

20

25

30

35

					TCTCCCT		
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGAT GCTGAGA	13	1930
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGA CTCTTCT	72	1931
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCT GAAAGAA	65	1932
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAG CTGCACA	86	1933
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAA CCTCAT	54	1934
959364	2181	2196	25944	25959	AGTTAGGTG AAAAAGG	92	2135
959374	2260	2275	26023	26038	ACTGATTCA CATAATA	78	2136
959384	N/A	N/A	4303	4318	AAACAAACC CTCCGTC	2	1935
959394	N/A	N/A	4734	4749	AAATGATCAT GTGGCG	94	1936
959404	N/A	N/A	4768	4783	CTGACTTTTA TTGTTG	72	1937
959414	N/A	N/A	4871	4886	GTGAGTGTA CTTTAGG	97	1938
959424	N/A	N/A	5393	5408	AATGCTATCA GGTGCA	31	1939
959434	N/A	N/A	5579	5594	TGCACAATG ACATCAT	87	1940
959444	N/A	N/A	5621	5636	CTACCTGTG TCTTTTA	90	1941
959454	N/A	N/A	5647	5662	ATATATTGG GCTCAAT	80	1942
959464	N/A	N/A	5799	5814	CTATGGGAG CCACATG	24	2137
959474	N/A	N/A	5867	5882	ACTTTTGGC AAGGCCA	23	1943
959484	N/A	N/A	7211	7226	CCGCAAACA AGGTAA	0	1944
959664	N/A	N/A	12157	12172	CAGACAGTA	96	2138

5

10

15

20

25

30

35

					ACTGGTA		
959674	N/A	N/A	12200	12215	TTCCGTTAAC CATCAA	97	2139
959684	N/A	N/A	12283	12298	TTTAGGTCT GGGTATA	93	1945
959694	N/A	N/A	12325	12340	CCCCCTGAC TATATAA	26	1946
959704	N/A	N/A	12693	12708	TCTTGACCG TGTTTCC	98	1947
959714	N/A	N/A	12716	12731	GTAAACTAC CGAACG	35	2140
959724	N/A	N/A	12763	12778	CTATGGTAG AGTGGTA	93	2141
959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCAT AGCCTTC	97	1948
959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCC TGTTAGA	55	1949
959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATA AAGCAC	0	1950
959764	N/A	N/A	12937	12952	GGACAATAA GAGCTGT	91	2142
959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTGCAGG CACCCCA	72	1951
959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGT CACCCTT	92	1952
959794	N/A	N/A	13532	13547	AGCATCATT GGAAGAC	92	2143
959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGA CCGCTAG	57	1953
959814	N/A	N/A	13744	13759	GTGTTAGAA CTAAGGC	94	2144
959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTA TTAAAG	0	1954
959834	N/A	N/A	14306	14321	TTTCTGAGC AGATAAA	66	2145
959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAA TGTGGA	87	1955
959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTC	77	1956

					CCCATCC		
	959864	N/A	N/A	15208	15223	TAGGAATATT GCCAGG	89 2146
5	959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTT GGTTTAT	94 1957
	959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTTA GTCCGT	95 1958
	959894	N/A	N/A	17228	17243	AACTCTGTA GCTGGTT	41 2147
10	959904	N/A	N/A	17603	17618	TCTTGATAGT GAATGT	73 2148
	959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTG GAAGTC	89 1959
15	959924	N/A	N/A	20292	20307	CCAATCAGA GGAAGCC	58 2149
	959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAG ATTGAGT	81 1960
	959944	N/A	N/A	20617	20632	CTGTCTCTAA TTTTAC	75 2150
20	959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTA GAAATTG	87 1961
	959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTA GCTCAAT	92 1962
	959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTA GCAGAC	83 1963
	959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTATTTTA ACAGCT	85 1964
	959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAAT TCTAGAC	54 1965
30	960004	N/A	N/A	21537	21552	GACATTTCA GAGTATA	93 2151
	960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGA GTGAAAT	69 1966
	960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACAT GACAGAC	75 1967
35	960034	N/A	N/A	24613	24628	GCAAATCGG ATCTTTG	32 2152

TABLA 36

Inhibición de ARNm de PNPLA3 por parte de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt que

tienen como diana las SEQ ID NO: 1 y 2

	Número de compuesto	SEQ ID NO: 1 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO: 2 Sitio de inicio	SEQ ID NO: 2 Sitio de terminación	Secuencia (5' a 3')	% de inhibición de PNPLA3	SEQ ID NO
5	915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTG TTTTGGC	98	702
10	959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTT GCTTAAG	80	1968
	959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATC AATGAA	63	1969
	959295	823	838	12041	12056	AGAAGGTAG AGGTTCC	48	2153
15	959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGC TCATCTC	66	1970
	959315	1093	1108	16213	16228	CAGGGCAGG ATGCTGA	2	2154
20	959325	1608	1623	25371	25386	TGACTCACA GACTCTT	60	2155
	959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCT CTGAAAG	54	1971
	959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGA GTTAAG	79	1972
25	959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGA ACCTCA	68	1973
	959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGT GAAAAA	69	1974
30	959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTC ACATAAT	73	1975
	959385	N/A	N/A	4305	4320	AGAAACAAA CCCTCCG	70	2156
	959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGA TCATGTG	69	1976
35	959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTT ATTGTT	83	1977
	959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGT ACTTTAG	94	1978

5

10

15

20

25

30

35

959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTAT CAGGTG	82	1979
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAAT GACATCA	84	1980
959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTG TGTCTT	95	1981
959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATAT TGGGCT	97	1982
959465	N/A	N/A	5800	5815	ACTATGGGA GCCACAT	26	2157
959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGC AAGGCC	69	1983
959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGT AGGTAA	70	1984
959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTC CTGGCAA	50	1985
959665	N/A	N/A	12162	12177	TTGTGCAGA CAGTAAC	87	2158
959675	N/A	N/A	12201	12216	TTCCGTTAA CCATCA	95	1986
959685	N/A	N/A	12284	12299	TTTAGGTCT GGGTAT	81	2159
959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGT GGCTGGG	91	1987
959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGAC CGTGTTT	97	1988
959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTTAAACT ACCGAAC	26	1989
959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTG CAAATTT	89	1990
959735	N/A	N/A	12837	12852	ATTGCATTG CATAGCC	95	2160
959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATC CTGTTAG	54	1991
959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTAT AAAGCA	43	1992
959765	N/A	N/A	12964	12979	CTTTGCAGC CTATCCC	95	2161

5

10

15

20

25

30

35

959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAG GCACCCC	86	1993
959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATG TCACCCT	95	1994
959795	N/A	N/A	13534	13549	TCAGCATCA TTGGAAG	60	2162
959805	N/A	N/A	13716	13731	TTTACCAAGA CCGCTA	82	1995
959815	N/A	N/A	13745	13760	AGTGTTAGA ACTAAGG	93	2163
959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAG TATTAA	9	1996
959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAG CATCACC	59	1997
959845	N/A	N/A	14556	14571	CAAAGTCTTA ATGTGG	84	2164
959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTC CCCATC	78	1998
959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATAT TGCCAG	91	1999
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTAGTG TTGGTTT	93	2000
959885	N/A	N/A	17200	17215	TGTTTGACTT AGTCCG	96	2165
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACC TCAAGAA	0	2001
959905	N/A	N/A	17734	17749	AATCTGGTC ATATGGT	42	2166
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTT TGGAAG	55	2002
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAG AGGAAGC	57	2003
959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTAT TACCTG	93	2004
959945	N/A	N/A	20651	20666	TGCAGTGCC CTGGCCT	40	2167
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCA GGGTAAT	93	2005

5

10

15

959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATT AGCTCAA	88	2006
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTG TAGCAGA	0	2007
959985	N/A	N/A	21007	21022	AGGTTATTTT AACAGC	94	2168
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAG GAAATGA	65	2008
960005	N/A	N/A	21538	21553	TGACATTTCA GAGTAT	87	2169
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAAGAT GTGAGTG	75	2009
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGAC ATGACAG	78	2010
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGA GGAAGGA	64	2011

**EJEMPLO 2: INHIBICIÓN ANTISENTIDO DEPENDIENTE DE LA DOSIS DEL PNPLA3
HUMANO EN CÉLULAS A431**

20

25

30

Se seleccionaron oligómeros con huecos del Ejemplo 1 que presentaban inhibición de ARNm de PNPLA3 *in vitro* significativa y se ensayaron en diferentes dosis en células A431. Los oligonucleótidos antisentido se evaluaron en una serie de experimentos que tenían unas condiciones de cultivo similares. Los resultados para cada experimento se presentan en las tablas por separado que se muestran a continuación. Las células se sembraron a una densidad de 10,000 células por pocillo y se transfectaron mediante captación libre con diferentes concentraciones de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las tablas a continuación. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de PNPLA3 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se utilizó el conjunto de sonda y cebador humano RTS36070 para cuantificar los niveles de ARNm. Se ajustaron los niveles de ARNm de PNPLA3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Se presentan los resultados como porcentaje de inhibición de PNPLA3, respecto a las células de control no tratadas.

35

También se presenta la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) para cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de PNPLA3 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con el oligonucleótido antisentido.

TABLA 37

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de	% de inhibición de PNPLA3	CI ₅₀
-----------	---------------------------	------------------

compuesto	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	(μ M)
912712	27	67	76	74	0.2
912732	54	78	88	87	< 0.1
912733	45	74	85	88	< 0.1
912734	33	64	80	83	0.1
912756	46	72	89	92	< 0.1
912757	31	62	78	86	0.2
912758	38	70	85	90	0.1
912759	66	92	97	98	< 0.1
912772	46	63	79	88	0.1
912795	40	64	83	84	0.1
912812	43	81	88	88	< 0.1
912822	81	83	92	86	< 0.1
912823	67	80	91	86	< 0.1
912825	58	80	86	88	< 0.1
912834	37	75	81	84	0.1
912841	17	62	79	69	0.3
912847	70	83	90	91	< 0.1
912848	80	89	90	90	< 0.1
912855	48	62	77	80	0.1

TABLA 38

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μ M)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	68	94	94	98	< 0.1
912813	57	84	90	87	< 0.1
912856	60	81	91	88	< 0.1
912859	48	79	81	72	< 0.1
912864	60	88	90	90	< 0.1
912870	67	81	91	94	< 0.1
912871	21	67	84	89	0.2
912872	18	73	90	92	0.2
912876	43	70	87	92	0.1
912933	68	89	90	90	< 0.1
912940	86	91	95	96	< 0.1
912941	87	94	96	96	< 0.1

912952	68	85	90	91	< 0.1
912953	80	90	95	93	< 0.1
912964	59	78	88	91	< 0.1
912973	53	70	87	91	< 0.1
912980	54	77	84	88	< 0.1
912985	23	61	81	87	0.2
912988	65	83	86	89	< 0.1

TABLA 39

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	72	95	97	99	< 0.1
912874	78	90	96	97	< 0.1
912875	64	83	92	94	< 0.1
912886	49	78	85	92	< 0.1
912931	68	88	94	95	< 0.1
912934	57	83	90	92	< 0.1
912936	50	78	89	89	< 0.1
912938	57	73	85	87	< 0.1
912943	64	84	90	93	< 0.1
912954	80	92	93	94	< 0.1
912970	44	73	86	90	< 0.1
912986	56	78	91	92	< 0.1
912987	79	90	92	88	< 0.1
912992	21	59	74	81	0.3
915603	50	88	96	98	< 0.1
915623	81	96	98	98	< 0.1
915643	67	89	94	96	< 0.1
916602	79	92	95	96	< 0.1
916642	44	83	91	93	< 0.1

TABLA 40

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	73	94	98	99	< 0.1
915484	67	87	93	95	< 0.1

5	915543	34	69	87	90	0.1
	915604	54	78	91	95	< 0.1
	915763	63	80	87	87	< 0.1
	915904	50	83	92	94	< 0.1
	915923	63	74	82	87	< 0.1
	916183	33	78	89	91	0.1
	916303	58	73	84	91	< 0.1
	916343	15	72	76	87	0.2
10	916563	46	74	90	95	< 0.1
	916582	48	74	89	91	< 0.1
	916623	64	81	91	94	< 0.1
	916702	45	70	78	79	< 0.1
	916761	46	75	85	88	< 0.1
15	916781	55	79	86	87	< 0.1
	916782	62	87	91	93	< 0.1
	916802	66	88	94	91	< 0.1
	916822	29	72	83	87	0.1

TABLA 41

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	72	95	98	99	< 0.1
915525	51	76	88	84	< 0.1
915546	39	79	90	94	0.1
915605	59	84	96	96	< 0.1
915606	74	94	99	98	< 0.1
915625	72	82	91	95	< 0.1
915944	36	71	75	83	0.1
916065	36	62	78	79	0.1
916144	71	86	90	92	< 0.1
916163	36	67	81	74	0.1
916164	82	88	89	92	< 0.1
916184	60	79	87	89	< 0.1
916304	46	65	80	84	0.1
916324	57	77	87	92	< 0.1
916344	41	70	83	88	0.1
916564	38	66	88	94	0.1

916604	67	87	95	96	< 0.1
916624	43	59	79	87	0.1
916803	67	84	93	92	< 0.1

TABLA 42

5 Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	70	94	98	99	< 0.1
915486	35	64	82	90	0.1
915487	62	89	94	95	< 0.1
915626	67	83	92	94	< 0.1
915786	65	84	88	88	< 0.1
916145	53	66	85	87	< 0.1
916146	62	77	86	86	< 0.1
916165	71	86	89	88	< 0.1
916166	71	83	87	88	< 0.1
916305	57	86	90	92	< 0.1
916306	86	96	98	98	< 0.1
916325	59	78	83	86	< 0.1
916345	21	47	67	73	0.4
916545	63	88	95	94	< 0.1
916546	66	85	92	95	< 0.1
916625	47	71	84	92	< 0.1
916706	22	65	80	85	0.2
916765	67	85	92	93	< 0.1
916845	38	71	80	87	0.1

TABLA 43

30 Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	97	99	100	100	< 0.1
915608	66	91	97	97	< 0.1
915609	71	97	99	99	< 0.1
915627	0	26	53	62	1.3
915768	39	69	86	91	0.1
915908	49	70	80	85	< 0.1

915987	47	60	75	78	0.1
916008	45	69	84	83	< 0.1
916187	71	82	88	92	< 0.1
916247	34	72	83	84	0.1
916287	31	70	90	91	0.1
916547	79	93	97	97	< 0.1
916566	8	45	73	81	0.5
916586	47	67	89	91	< 0.1
916587	48	81	90	94	< 0.1
916606	18	64	87	90	0.2
916607	72	94	94	95	< 0.1
916627	18	51	82	79	0.3
916805	18	65	78	81	0.2

TABLA 44

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	64	92	97	99	< 0.1
915610	74	94	98	99	< 0.1
915789	35	72	82	85	0.1
915909	52	69	82	86	< 0.1
915929	13	32	60	59	1.0
915969	39	54	74	74	0.2
915989	46	67	81	86	0.1
916069	24	59	75	56	0.3
916148	42	71	85	80	< 0.1
916168	28	54	74	68	0.3
916188	22	42	72	70	0.4
916309	30	77	91	96	0.1
916348	41	57	65	73	0.1
916549	64	85	94	96	< 0.1
916568	54	66	81	87	< 0.1
916569	60	86	92	95	< 0.1
916728	22	50	68	73	0.4
916788	60	89	94	96	< 0.1
916848	49	75	89	95	< 0.1

TABLA 45

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	81	93	98	100	< 0.1
915390	9	40	67	77	0.6
915611	46	80	93	88	< 0.1
915630	52	69	81	82	< 0.1
915910	44	64	79	80	0.1
915931	83	88	89	86	< 0.1
916149	73	87	89	83	< 0.1
916150	51	68	77	84	< 0.1
916189	60	73	77	79	< 0.1
916310	45	77	88	95	< 0.1
916330	48	67	84	86	< 0.1
916550	62	85	94	97	< 0.1
916570	89	96	98	98	< 0.1
916629	26	53	73	86	0.3
916630	52	68	87	91	< 0.1
916670	43	77	78	85	< 0.1
916730	61	74	82	86	< 0.1
916768	35	57	67	72	0.2
916789	79	92	96	96	< 0.1

TABLA 46

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	76	94	96	99	< 0.1
915532	31	66	82	92	0.1
915612	54	77	86	90	< 0.1
915732	42	63	80	84	0.1
915932	45	71	88	89	< 0.1
915951	26	58	71	74	0.3
915991	67	84	85	85	< 0.1
915992	54	78	86	87	< 0.1
916112	35	67	76	78	0.1
916151	51	79	87	90	< 0.1

916311	36	70	81	87	0.1
916331	56	85	93	95	< 0.1
916332	82	91	94	96	< 0.1
916390	30	41	68	64	0.5
916552	79	93	96	97	< 0.1
916571	53	78	90	94	< 0.1
916631	48	77	86	90	< 0.1
916651	81	89	94	95	< 0.1
916711	37	66	85	91	0.1

TABLA 47

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	58	90	98	99	< 0.1
915474	51	79	90	93	< 0.1
915493	48	58	83	80	0.1
915494	46	73	86	90	< 0.1
915674	49	72	89	93	< 0.1
915933	40	63	75	79	0.1
916153	68	86	89	91	< 0.1
916172	85	89	87	87	< 0.1
916173	81	90	91	88	< 0.1
916292	64	83	92	92	< 0.1
916312	60	84	91	92	< 0.1
916333	75	92	96	96	< 0.1
916572	29	62	79	88	0.2
916592	52	74	89	90	< 0.1
916593	25	67	83	93	0.2
916613	46	75	89	92	< 0.1
916652	65	83	91	88	< 0.1
916672	73	89	93	90	< 0.1
916772	50	61	83	89	< 0.1

TABLA 48

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	

5

10

15

20

912759	50	89	96	99	< 0.1
915534	0	33	66	57	1.1
915535	51	81	92	96	< 0.1
915634	18	67	79	84	0.2
915635	44	72	86	91	0.1
915675	36	68	82	90	0.1
915735	45	68	73	84	0.1
915936	36	67	78	83	0.1
915995	78	87	90	89	< 0.1
915996	83	91	93	92	< 0.1
916174	80	84	86	81	< 0.1
916175	55	82	86	89	< 0.1
916334	50	82	92	94	< 0.1
916335	52	76	89	93	< 0.1
916575	62	88	93	93	< 0.1
916753	49	69	76	74	< 0.1
916774	49	72	86	91	< 0.1
916794	26	64	85	85	0.2
916873	16	49	72	82	0.4

TABLA 49

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

25

30

35

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	57	90	97	99	< 0.1
915477	47	65	88	93	0.1
915478	47	78	90	95	< 0.1
915497	63	68	79	86	< 0.1
915637	67	91	97	98	< 0.1
916037	15	47	70	61	0.6
916236	80	87	90	88	< 0.1
916336	52	67	81	87	< 0.1
916576	50	76	89	93	< 0.1
916596	55	82	93	94	< 0.1
916636	42	71	87	90	0.1
916637	56	85	90	93	< 0.1
916715	27	38	68	68	0.5
916716	35	77	89	93	0.1

916796	14	62	84	89	0.3
916814	22	44	70	79	0.4
916815	56	79	87	89	< 0.1
916816	33	72	83	93	0.1
916874	5	34	61	70	0.8

TABLA 50

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	56	91	97	100	< 0.1
915479	38	70	89	94	0.1
915618	42	63	75	85	0.1
915619	65	87	96	97	< 0.1
915638	31	64	80	82	0.2
915639	33	78	88	93	0.1
915778	41	50	78	87	0.2
916058	26	34	73	81	0.4
916177	38	55	83	82	0.1
916238	84	91	93	93	< 0.1
916298	79	87	92	94	< 0.1
916318	59	71	91	94	< 0.1
916338	71	91	94	92	< 0.1
916558	73	89	94	94	< 0.1
916577	41	66	78	82	0.1
916578	69	85	91	93	< 0.1
916638	46	84	90	92	< 0.1
916757	33	60	82	88	0.2
916817	31	67	82	87	0.1

TABLA 51

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
841947	50	78	89	92	< 0.1
912759	75	50	85	99	< 0.1
912986	54	78	90	95	< 0.1
915480	61	87	94	97	< 0.1

5

10

15

915519	47	77	86	85	< 0.1
915620	46	75	88	91	< 0.1
915780	24	76	92	94	0.1
915920	23	65	79	82	0.2
916020	45	80	85	81	< 0.1
916299	59	87	92	93	< 0.1
916339	88	95	97	97	< 0.1
916340	83	96	97	98	< 0.1
916559	41	68	83	89	0.1
916579	71	86	96	96	< 0.1
916580	59	90	95	96	< 0.1
916618	10	47	70	78	0.5
916639	38	58	80	86	0.1
916778	68	87	92	94	< 0.1
916818	60	77	90	91	< 0.1

TABLA 52

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

20

25

30

35

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	60	0	85	99	0.3
915541	48	71	89	91	< 0.1
915542	50	72	86	93	< 0.1
915601	8	53	84	84	0.3
915602	1	56	77	91	0.4
915621	21	54	75	80	0.3
915622	0	44	73	84	0.5
915922	27	64	79	85	0.2
916042	6	57	89	88	0.3
916140	43	82	90	89	< 0.1
916141	72	88	93	91	< 0.1
916180	33	62	69	83	0.2
916181	53	80	89	92	< 0.1
916341	0	78	94	94	0.3
916560	72	91	95	94	< 0.1
916581	38	76	91	91	0.1
916601	44	80	88	90	< 0.1
916701	61	83	91	93	< 0.1

916780	75	91	93	94	< 0.1
--------	----	----	----	----	-------

TABLA 53

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	52	86	96	99	< 0.01
959430	42	76	90	95	< 0.01
959440	39	73	92	98	0.02
959470	46	73	89	94	< 0.01
959670	52	90	96	98	< 0.01
959680	50	75	91	96	< 0.01
959730	83	96	98	98	< 0.01
959740	50	70	90	96	< 0.01
959820	40	69	85	92	0.02
959830	46	69	93	97	0.02
959880	34	62	85	93	0.03
960010	48	78	92	95	< 0.01

TABLA 54

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	53	87	98	99	< 0.01
959271	55	74	91	91	< 0.01
959360	7	43	79	85	0.1
959361	60	87	93	94	< 0.01
959411	56	76	91	94	< 0.01
959441	50	81	93	97	< 0.01
959460	0	29	75	90	0.2
959701	62	91	97	98	< 0.01
959721	80	94	97	97	< 0.01
959731	25	64	82	91	0.05
959741	41	65	83	91	0.02
959750	0	26	65	87	0.2
959761	28	60	84	91	0.05
959781	39	58	75	87	0.04
959911	20	54	78	90	0.1

959921	37	61	83	91	0.03
959931	48	72	89	92	< 0.01
959960	11	51	79	90	0.1
959961	38	64	85	92	0.03

TABLA 55

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	11	71	93	98	0.1
959412	52	77	90	94	< 0.01
959413	34	82	95	97	0.02
959422	15	50	80	87	0.1
959432	33	60	86	95	0.04
959662	0	53	84	92	0.1
959672	54	85	95	97	< 0.01
959673	18	62	88	95	0.1
959682	46	77	90	91	< 0.01
959702	39	71	91	96	0.02
959703	81	96	99	99	< 0.01
959712	4	30	75	92	0.1
959713	0	53	86	96	0.1
959722	33	80	90	94	0.02
959733	31	68	92	96	0.03
959782	35	63	86	94	0.03
959872	29	64	77	89	0.04
959912	25	69	89	92	0.04
959982	21	61	83	91	0.1

TABLA 56

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	2	73	93	98	0.1
959363	49	82	91	91	< 0.01
959393	38	71	87	95	0.02
959394	27	73	91	97	0.03
959414	69	94	98	99	< 0.01

959664	51	77	95	98	< 0.01
959674	43	74	95	98	0.02
959683	14	71	90	96	0.05
959704	57	92	98	99	< 0.01
959724	0	68	90	95	0.1
959734	71	93	98	98	< 0.01
959814	24	76	90	95	0.03
959873	38	53	83	90	0.04
959874	51	82	95	97	< 0.01
959884	44	77	94	97	< 0.01
959913	18	50	85	92	0.1
959953	6	51	85	92	0.1
959983	22	54	81	92	0.1
960004	10	71	92	96	0.1

TABLA 57

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				CI ₅₀ (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	12	69	93	98	0.1
959364	32	72	89	91	0.03
959415	21	70	91	96	0.04
959444	6	47	82	91	0.1
959445	32	70	92	97	0.03
959455	61	87	95	97	< 0.01
959675	20	56	80	94	0.1
959684	8	47	83	86	0.1
959705	77	95	98	99	< 0.01
959735	12	67	90	95	0.1
959764	4	32	80	92	0.1
959765	1	59	88	93	0.1
959784	3	35	75	90	0.1
959785	27	72	92	96	0.03
959794	0	0	53	83	0.3
959864	26	61	84	91	0.05
959885	49	81	95	96	< 0.01
959914	7	43	76	89	0.1
959964	17	55	83	91	0.1

TABLA 58

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

	Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
		15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
5	915609	0	73	95	97	0.1
	959456	66	90	97	98	< 0.01
	959666	29	60	89	97	0.04
10	959676	15	44	81	93	0.1
	959686	71	92	97	97	< 0.01
	959695	40	75	91	93	0.02
	959696	21	81	90	92	0.03
	959706	81	95	98	98	< 0.01
15	959725	8	55	76	84	0.1
	959726	0	59	88	91	0.1
	959736	46	84	94	98	< 0.01
	959766	22	57	83	94	0.1
	959776	1	53	87	93	0.1
20	959815	31	67	89	91	0.03
	959865	6	49	84	91	0.1
	959875	34	74	91	92	0.02
	959935	22	55	84	94	0.1
	959955	0	55	83	89	0.1
25	959985	29	71	88	93	0.03

TABLA 59

Ensayo multidosis de oligómeros con huecos 3-10-3 cEt en células A431

	Número de compuesto	% de inhibición de PNPLA3				Cl ₅₀ (μM)
		15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
30	915609	37	80	96	99	0.02
	959356	40	71	87	88	0.02
	959417	25	58	83	92	0.1
	959437	65	88	94	95	< 0.01
35	959667	37	69	90	95	0.02
	959677	29	56	82	92	0.05
	959687	51	79	93	97	< 0.01
	959697	51	75	93	95	< 0.01
	959707	81	94	98	98	< 0.01

959727	71	92	96	96	< 0.01
959737	45	75	89	94	< 0.01
959767	47	76	93	96	< 0.01
959797	32	59	87	94	0.04
959856	13	35	67	80	0.1
959876	38	75	89	90	0.02
959877	40	81	89	94	< 0.01
959956	25	25	66	85	0.1
960006	13	40	68	83	0.1
960007	24	59	88	91	0.05

EJEMPLO 3: TOLERABILIDAD DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN COMO DIANA PNPLA3 HUMANO EN RATONES BALB/C

Los ratones BALB/c son un modelo de ratón con múltiples propósitos usados para pruebas de seguridad y eficacia. Se trató a los ratones con oligonucleótidos antisentido seleccionados de estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

Los oligonucleótidos Ionis seleccionados de los estudios anteriores se conjugaron con caperuza terminal de 3'-THA-C₆-GalNAc₃-(3R,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol fosfato (en lo sucesivo citado como 3'-THA).

TRATAMIENTO

Se inyectó una vez por vía subcutánea 200 mg/kg de oligonucleótidos modificados a grupos de ratones macho de 6 a 7 semanas de edad. A un grupo de ratones BALB/c macho se le inyectó PBS. Se sacrificó a los ratones 72-96 horas después de la dos única y se recogió el plasma para su análisis posterior.

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas usando un analizador de química clínica automatizado (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Los oligonucleótidos modificados que provocaron cambios en los niveles de transaminasas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores. Los oligonucleótidos que se consideraron tolerables en este estudio y se seleccionaron para evaluación adicional se presentan en la tabla a continuación. El 'oligo original' indica el oligonucleótido Ionis que se ha descrito en los estudios anteriores y que se conjugó con 3'-THA y se ensayó en este estudio.

TABLA 60

Oligonucleótidos antisentido en el estudio de ratón de BALB/c

ID del compuesto	ID del oligo original
975746	916339

5	975747	912941
	975748	916306
	975755	916332
	975760	912848
	975764	916298
10	975766	916552
	975767	916789
	975768	916602
	975770	912874
	975771	916333
15	975772	916780
	975775	916672
	975777	916558
	975780	916607
	975783	916338
20	975788	912847
	975790	916778
	975792	912870
	975794	916802
	975797	916637
25	975799	912732
	975800	912733
	975803	912813
	975804	912823
	975805	912834
30	975806	912855
	975807	912856
	975808	912864
	975809	912871
	975810	912872
35	975811	912875
	975813	912931
	975814	912934
	975815	912936
	975816	912938
	975817	912943
	975820	912988
	975822	915486

5

10

15

20

25

30

35

975829	915619
975836	915780
975840	915989
975844	916151
975849	916292
975850	916299
975851	916303
975852	916309
975853	916310
975854	916312
975855	916318
975856	916324
975857	916331
975858	916334
975859	916335
975860	916336
975861	916549
975862	916550
975864	916563
975865	916564
975866	916568
975868	916571
975869	916575
975870	916580
975871	916581
975873	916586
975875	916601
975878	916624
975879	916625
975880	916636
975881	916638
975883	916670
975886	916711
975887	916716
975888	916774
975889	916781
975890	916782
975891	916788

975893	916815
975894	916816
975895	916817
975896	916818
975897	916822
975898	916845
994288	959455
994289	960010
994290	959361
994291	959271

EJEMPLO 4: EFECTO DE LA INHIBICIÓN ANTISENTIDO DE PNPLA3 EN EL MODELO DE RATÓN TRANSGÉNICO

Se utilizó un modelo de ratón transgénico de PNPLA3 de C57BL/6 de tipo silvestre generado por la Universidad de California, Irvine. El modelo de ratón comprende una construcción genómica que contiene el fósido de gen de PNPLA3 completo, proporcionado generosamente por la Universidad de Washington. Se evaluó la eficacia de los oligonucleótidos Ionis en este modelo.

TRATAMIENTO

Se mantuvo a los ratones transgénicos con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se les dio de comer alimento para ratones Purina a voluntad. Se aclimató a los animales durante al menos 7 días en las instalaciones de investigación antes de iniciar el experimento. Los oligonucleótidos antisentido (ASO) se prepararon en suero salino tamponado (PBS) y se esterilizaron por filtración a través de un filtro de 0.2 micrómetros. Los oligonucleótidos se disolvieron en PBS al 0.9% para inyección.

Los ratones Tg hPNPLA3 se dividieron en grupos de 2 ratones cada uno. Los grupos recibieron inyecciones subcutáneas de oligonucleótido Ionis a una dosis de 2.5 mg/kg los días 1 y 8. Un grupo de 4 ratones recibió inyecciones subcutáneas de PBS los días 1 y 8. El grupo al que se inyectó salino sirvió como grupo de control con el que se compararon los grupos tratados con oligonucleótido.

ANÁLISIS DEL ARN

En el día 10, se extrajo ARN del hígado para análisis por PCR en tiempo real de la cuantificación de la expresión de ARNm de PNPLA3. Los conjuntos de sondas de cebadores RTS36070 y RTS36075 se usaron ambos para medir los niveles de ARNm de PNPLA3. Los resultados se presentan como porcentaje de cambio del ARNm en relación con el control de PBS, normalizado con RIBOGREEN®. Como se presenta en la tabla a continuación, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido Ionis dio como resultado una reducción significativa de ARNm de PNPLA3 en comparación con el control de PBS. '0' indica que los oligonucleótidos no inhibieron la expresión de ARNm.

TABLA 61

Porcentaje de inhibición del ARNm de PNPLA3 en el hígado de ratones transgénicos respecto del control de PBS

	ID del compuesto	Inhibición (%) medido con RTS36070	Inhibición (%) medido con RTS36075
5	975746	99	99
	975747	99	99
10	975748	98	98
	975755	99	99
	975760	96	97
	975764	75	83
	975766	99	99
15	975767	98	98
	975768	98	98
	975770	97	97
	975771	98	99
	975772	96	96
20	975775	90	91
	975777	85	89
	975780	44	63
	975783	87	90
25	975788	0	26
	975790	0	0
	975792	9	34
	975794	44	50
	975797	0	0
30	975799	0	0
	975800	0	5
	975803	68	68
	975804	11	38
	975805	0	0
35	975806	0	0
	975807	0	0
	975808	47	58
	975809	0	19
	975810	12	22

5

10

15

20

25

30

35

975811	19	32
975813	36	39
975814	48	54
975815	78	77
975816	56	56
975817	84	86
975820	35	45
975822	0	0
975829	98	98
975836	85	91
975840	19	44
975844	21	31
975849	88	89
975850	41	48
975851	5	18
975852	24	41
975853	0	0
975854	0	0
975855	0	0
975856	45	31
975857	73	67
975858	58	40
975860	92	92
975861	66	49
975862	46	36
975864	16	21
975865	0	0
975866	40	41
975868	56	48
975869	30	19
975870	0	14
975871	0	0
975875	75	73
975878	18	12
975879	7	0
975880	0	0
975881	54	54
975883	77	80

975886	18	28
975887	49	57
975888	10	9
975889	90	91
975890	96	98
975891	97	98
975893	95	95
975894	85	87
975895	89	89
975896	91	89
975898	94	95
975897	96	97
975873	99	99
994288	99	99
994289	98	99
994290	98	99
994291	95	95
975859	95	96

**EJEMPLO 5: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN
COMO DIANA PNPLA3 HUMANO EN RATONES CD1**

Los ratones CD1® (Charles River, MA) son un modelo de ratón con múltiples propósitos usados para pruebas de seguridad y eficacia. Se trató a los ratones con oligonucleótidos antisentido Ionis seleccionados de estudios descritos anteriormente y se evaluaron para determinar cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

Los oligonucleótidos Ionis seleccionados de los estudios anteriores se conjugaron con una caperuza terminal de 5'-Trishexilamino-(THA)-C₆GalNAC3 (en lo sucesivo citado como 5'-THA). Los oligonucleótidos Ionis ensayados se presentan en la tabla a continuación. 'N.º de ION original no conjugado' se refiere al oligonucleótido Ionis descrito en los estudios *in vitro* anteriores con la misma secuencia. 'N.º de ION homólogo de 3'-THA' se refiere al oligonucleótido conjugado con 3'-THA con la misma secuencia y evaluado en los estudios con ratones anteriores.

TABLA 62

Oligonucleótidos 5'-THA ensayados en el estudio de tolerabilidad con ratones CD1

ID del compuesto	N.º ION original no conjugado	N.º ION homólogo de 3'-THA	Secuencia	SEQ ID NO
975591	916339	975746	GGATATATTGGGCTCA	1512

975592	912941	975747	TTGCATTGCATAGCCT	182
975593	916306	975748	GTGTACTTTAGGCTCC	598
975600	916332	975755	CACAATGACATCATGG	1020
975605	912848	975760	CGTTTTTAGTAGTCAA	141
975611	916552	975766	CCTTTTATTTCCGTTA	1024
975612	916789	975767	GTAATATTCAGACCAG	899
975613	916602	975768	CTAGTAAATGCTTGTC	330
975615	912874	975770	ATACTTTTGGCAAGGC	217
975616	916333	975771	CTTTATTCAATGTGGC	1089
975617	916780	975772	AGAAATTGCAGTGCCC	1665
975674	915619	975829	GACTTTAGGGCAGATG	1400
975704	916335	975859	TAATTCTACCTGTGTC	1227
975718	916586	975873	AACTTTGCAGCCTATC	605
975735	916782	975890	CTTAGAAATTGCAGTG	408
975736	916788	975891	TAATATTCAGACCAGG	830
975738	916815	975893	CAATTCTAGACATGGC	1313
975742	916822	975897	TATGACATTTAGAGT	410
975743	916845	975898	GTAAAGATGTGAGTGA	618
994282	959455	994288	TTGGATATATTGGGCT	1982
994283	960010	994289	AGACATATGACATTTT	1745
994284	959361	994290	TTTTTAGTAGTCAAGG	1757
994285	959271	994291	GTTGAAGGATGGATGG	1748

TRATAMIENTO

Se inyectó a grupos de cuatro ratones CD1 cada uno semanalmente por vía subcutánea 15 mg/kg de oligonucleótidos Ionis durante 6 semanas, con una dosis de carga el día 4 (8 dosis totales). Se inyectó PBS a un grupo de ratones CD1 macho por vía subcutánea durante 6 semanas. Los ratones se sometieron a eutanasia 48 horas después de la última dosis, y se recolectaron los órganos y el plasma para realizar análisis adicionales.

MARCADORES QUÍMICOS PLASMÁTICOS

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función hepática y renal, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas (ALT y AST), albúmina, bilirrubina total y creatinina en la semana 3 usando un analizador químico clínico automático (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Los resultados se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de la función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 63

Niveles de marcadores de química plasmática en ratones CD1 en la semana 3

		Albúmina (g/dl)	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	Bilirrubina total (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
5	PBS	2.9	31	64	0.4	0.1
	975611	2.7	640	385	0.3	0.1
	994282	2.4	76	83	0.3	0.1
10	975592	3.0	786	942	0.5	0.1
	975600	2.7	334	431	0.3	0.1
	975591	2.6	62	115	0.4	0.1
	975718	2.4	1717	2183	1.2	0.1
	994284	2.7	41	97	0.3	0.1
15	994283	2.8	216	154	0.3	0.1
	975616	3.0	69	137	0.3	0.1
	975612	2.7	47	218	0.4	0.1
	975674	2.9	134	114	0.4	0.1
	975613	2.8	60	277	0.3	0.1
20	975593	2.7	429	405	0.4	0.1
	975736	2.9	46	63	0.2	0.2
	975735	2.5	46	79	0.2	0.1
	975742	2.6	152	96	0.2	0.1
	975615	2.9	207	189	0.4	0.1
25	975617	2.9	65	70	0.3	0.1
	975605	2.9	67	92	0.3	0.1
	975704	2.4	33	61	0.2	0.1
	975738	2.6	43	67	0.2	0.1
	975743	2.9	119	126	0.4	0.1
30	994285	2.8	400	353	0.2	0.1

ENSAYOS DE HEMATOLOGÍA

Se envió sangre obtenida de grupos de ratón seleccionados en la semana 6 a IDEXX BioResearch para medición de recuento de plaquetas. Los resultados se presentan en las tablas a continuación. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en el recuento de plaquetas más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 64

Recuento de plaquetas en ratones CD1

	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
PBS	1067
975605	1202
975612	1200
975613	1417
975616	1178
975617	922
975674	618
975591	941
975743	1127
994282	1384
994284	1255
975704	939
975735	1039
975736	1116
975738	1126
975742	808

**EJEMPLO 6: TOLERABILIDAD DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN
COMO DIANA PNPLA3 HUMANO EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY**

Las ratas Sprague-Dawley son un modelo para múltiples propósitos usado para evaluaciones de seguridad y eficacia. Se trató a las ratas con oligonucleótidos antisentido Ionis de los estudios descritos en los ejemplos anteriores y se evaluaron para determinar los cambios en los niveles de diversos marcadores de química plasmática.

TRATAMIENTO

Se mantuvieron ratas Sprague-Dawley macho en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se les alimentó a voluntad con pienso normal para ratas Purina, dieta 5001. Se inyectó a grupos de 4 ratas Sprague-Dawley cada uno semanalmente por vía subcutánea 15 mg/kg de oligonucleótidos Ionis durante 6 semanas, con una dosis de carga el día 4 (8 dosis totales). Cuarenta y ocho horas después de la última dosis, las ratas se sometieron a eutanasia y se recolectaron los órganos y el plasma para realizar análisis adicionales.

MARCADORES QUÍMICOS PLASMÁTICOS

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de transaminasas usando un analizador de química clínica automático (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Se midieron los niveles plasmáticos de ALT (alanina transaminasa) y AST (aspartato transaminasa) y los resultados se representan en la tabla a continuación, expresados en U/l. También se midieron los niveles plasmáticos de bilirrubina, creatinina, albúmina y BUN usando el mismo analizador químico clínico y los resultados también se presentan en la tabla a continuación, expresados en mg/dl. Los

oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en los niveles de cualquier marcador de la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 65

Marcadores químicos plasmáticos en ratas Sprague-Dawley

	Albúmina (g/dl)	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	Bilirrubina total (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	BUN (mg/dl)
PBS	3	35	81	0.2	0.2	12
975591	3	57	161	0.2	0.3	14
975605	4	62	176	0.3	0.2	14
975612	3	106	153	0.2	0.3	13
975613	3	32	94	0.2	0.2	12
975616	4	31	106	0.2	0.3	13
975617	3	49	263	0.2	0.2	12
975735	3	44	128	0.2	0.2	14
975736	3	73	293	0.3	0.3	14
994282	3	41	135	0.1	0.3	12
994284	3	32	95	0.1	0.2	13

FUNCIÓN RENAL

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función renal, se midieron los niveles urinarios de proteína y creatinina usando un analizador de química clínica automático (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Las relaciones de proteína total con respecto a creatinina se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cambios en los niveles de la relación más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 66

Relación de proteína total con respecto a creatinina en ratas Sprague-Dawley

PBS	1.5
975591	2.0
975605	1.6
975612	1.9
975613	2.3
975616	2.0
975617	1.4
975735	2.2
975736	1.1
994282	2.1

994284	2.1
--------	-----

PESOS DE LOS ÓRGANOS

Se midieron los pesos del hígado, corazón, bazo y riñón al final del estudio y se presentan en la tabla a continuación. Los oligonucleótidos Ionis que provocaron cualquier cambio en los pesos de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores.

TABLA 67

Pesos de los órganos (g)

	Hígado	Riñón	Bazo
Solución salina	16	3	1
975591	16	4	1
975605	21	3	1
975612	12	3	1
975613	16	3	1
975616	15	3	1
975617	19	4	2
975735	14	4	1
975736	15	3	1
994282	14	3	1
994284	15	3	1

EJEMPLO 7: EFECTO DE LA INHIBICIÓN ANTISENTIDO DE PNPLA3 EN EL MODELO DE RATÓN TRANSGÉNICO

Los oligonucleótidos Ionis se ensayaron en un ensayo multidosis en el modelo Tg hPNPLA3.

Tratamiento

Se mantuvo a los ratones transgénicos con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se les dio de comer alimento para ratones Purina a voluntad. Se aclimató a los animales durante al menos 7 días en las instalaciones de investigación antes de iniciar el experimento. Los oligonucleótidos antisentido (ASO) se prepararon en suero salino tamponado (PBS) y se esterilizaron por filtración a través de un filtro de 0.2 micrómetros. Los oligonucleótidos se disolvieron en PBS al 0.9% para inyección.

Estudio 1

Los ratones Tg hPNPLA3 se dividieron en grupos de 4 ratones cada uno. Los grupos recibieron inyecciones subcutáneas de oligonucleótido Ionis a una dosis semanal de 5 mg/kg, 1 mg/kg o 0.25 mg/kg administrada los días 1, 5, 8, 15 y 23. Un grupo de 4 ratones recibió inyecciones subcutáneas de PBS los días 1, 5, 8, 15 y 23. El grupo al que se inyectó salino sirvió como grupo de control con el que se compararon los grupos tratados con oligonucleótido.

Análisis del ARN

En el día 26, se extrajo ARN del hígado para análisis por PCR en tiempo real de la cuantificación de la expresión de ARNm de PNPLA3. Los conjuntos de sondas de cebadores RTS36070 y RTS36075 se usaron ambos para medir los niveles de ARNm de PNPLA3. Los resultados se presentan como porcentaje de cambio del ARNm en relación con el control de PBS, normalizado con RIBOGREEN®. Como se presenta en la tabla a continuación, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido Ionis dio como resultado una reducción dependiente de la dosis significativa de ARNm de PNPLA3 en comparación con el control de PBS.

Tabla 68

Porcentaje de inhibición del ARNm de PNPLA3 en el hígado de ratones transgénicos respecto del control de PBS

	mg/kg/s	Inhibición medida por RTS36070	Inhibición medida por RTS36075	CE ₅₀ (µg/g)
975605	5	93	90	2.2
	1	66	57	
	0.25	45	46	
975612	5	98	99	3.1
	1	89	88	
	0.25	34	44	
975613	5	98	97	1.0
	1	87	85	
	0.25	58	56	
975616	5	93	93	0.5
	1	85	87	
	0.25	60	63	
975617	5	97	97	0.3
	1	76	78	
	0.25	55	53	
975735	5	97	98	1.5
	1	74	75	
	0.25	29	33	
975736	5	98	98	0.9
	1	73	71	
	0.25	44	45	
994282	5	98	98	0.2

994284	1	91	80	0.3
	0.25	62	58	
	5	99	100	
	1	89	88	
	0.25	53	47	

Estudio 2

Los ratones Tg hPNPLA3 se dividieron en grupos de 4 ratones cada uno. Los grupos recibieron inyecciones subcutáneas de oligonucleótido Ionis a una dosis semanal de 5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg o 0.25 mg/kg administrada los días 1, 5, 8, 15 y 23. Un grupo de 4 ratones recibió inyecciones subcutáneas de PBS los días 1, 5, 8, 15 y 23. El grupo al que se inyectó salino sirvió como grupo de control con el que se compararon los grupos tratados con oligonucleótido.

Análisis del ARN

En el día 26, se extrajo ARN del hígado para análisis por PCR en tiempo real de la cuantificación de la expresión de ARNm de PNPLA3. Los conjuntos de sondas de cebadores RTS36070 y RTS36075 se usaron ambos para medir los niveles de ARNm de PNPLA3. Los resultados se presentan como porcentaje de cambio del ARNm en relación con el control de PBS, normalizado con RIBOGREEN®. Como se presenta en la tabla a continuación, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido Ionis dio como resultado una reducción dependiente de la dosis significativa de ARNm de PNPLA3 en comparación con el control de PBS.

TABLA 69

Porcentaje de inhibición del ARNm de PNPLA3 en el hígado de ratones transgénicos respecto del control de PBS

	mg/kg/s	Inhibición medida por RTS36070	Inhibición medida por RTS36075	CE ₅₀ (µg/g)	CE ₉₀ (µg/g)
975612	5	96	97	1.0	8.6
	2.5	98	98		
	1	95	96		
	0.5	82	83		
	0.25	43	44		
975613	5	99	99	0.9	7.7
	2.5	99	99		
	1	91	91		
	0.5	82	83		
	0.25	69	74		

975616	5	96	96	1.0	9.4
	2.5	94	93		
	1	89	89		
	0.5	81	81		
	0.25	73	60		

**EJEMPLO 8: EFECTO DE OLIGONUCLEÓTIDOS MODIFICADOS QUE TIENEN COMO
DIANA PNPLA3 HUMANO EN MONOS CYNOMOLGUS**

Se trataron monos cynomolgus con oligonucleótidos antisentido Ionis seleccionados a partir de estudios descritos en los ejemplos anteriores. Se evaluó la tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido.

Tratamiento

Antes del estudio, los monos se mantuvieron en cuarentena, durante la cual se realizó un seguimiento de los animales a diario para determinar su estado de salud general. Los monos tenían 2-4 años de edad y pesaban 2-4 kg. Se inyectó a nueve grupos de 5 monos cynomolgus macho asignados aleatoriamente por vía subcutánea oligonucleótido Ionis o PBS en una rotación en el sentido de las agujas del reloj entre cuatro sitios diferentes en la espalda. Se administraron dosis a los monos dos veces a la semana (días 1, 5, 9 y 14) durante las 2 primeras semanas y, posteriormente, una vez a la semana durante 10 semanas con 10 mg/kg de oligonucleótido Ionis los días 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 y 84. Se inyectó PBS a un grupo de control de 5 monos cynomolgus de un modo similar y sirvió como el grupo de control.

Durante el periodo de estudio, se observó a los monos dos veces al día para detectar signos de enfermedad o malestar. Cualquier animal que experimentase más que un dolor o malestar momentáneo o ligero debido al tratamiento, lesiones o enfermedades fue tratado por el personal veterinario con analgésicos o agentes aprobados para aliviar el dolor tras consultar con el director del estudio. Se identificó a cualquier animal en mal estado de salud o posiblemente moribundo para su observación adicional y posible eutanasia. Se realizó el sacrificio programado de los animales el día 86, aproximadamente 48 horas después de la última dosis mediante sangrado con anestesia profunda. Los protocolos descritos en el Ejemplo fueron aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de Animales (IACUC, por sus siglas en inglés).

Determinación del peso corporal y de los órganos

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis sobre el estado de salud general de los animales, se midió el peso corporal y de los órganos. Se midieron los pesos corporales y los pesos de los órganos el día 86 y los datos se presentan en la tabla a continuación. Los resultados indican que el efecto del tratamiento con los oligonucleótidos antisentido en el peso corporal y de los órganos se encontraba dentro del intervalo esperado para oligonucleótidos antisentido. Específicamente, el tratamiento con ION 945616 se toleró bien desde el punto de vista de los pesos corporales y de órganos de los monos.

TABLA 70

Pesos finales corporales y de los órganos en el mono cynomolgus

	Peso del cuerpo (kg)	Bazo (g)	Riñón (g)	Hígado con vesícula biliar (g)
Control de PBS	2797	2.6	13.1	53
994284	2789	3.3	14.7	69
975605	2685	4.1	12.2	58
975616	2868	3.1	12.9	63
994282	2782	4.4	12.1	62
975613	2704	3.0	13.5	60
975617	2761	3.8	14.1	61
975735	2765	4.1	15.5	67
975736	2844	3.0	14.1	66
975612	2711	2.8	13.2	60

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función hepática, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio el día 86. Los monos se sometieron a ayunas durante toda la noche antes de la toma de sangre. Se extrajo la sangre en tubos sin anticoagulante para la separación sérica. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante un mínimo de 90 minutos y después se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos para obtener el suero. Se midieron los niveles de diversos marcadores de la función hepática usando un analizador de química Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Se midieron los niveles plasmáticos de ALT y AST y los resultados se representan en la tabla a continuación, expresados en UI/l. De manera similar, se midió la bilirrubina, un marcador de la función hepática, y se presenta en la tabla a continuación, expresada en mg/dl. Los resultados indican que los oligonucleótidos antisentido no tuvieron efecto en la función hepática fuera del intervalo esperado para oligonucleótidos antisentido.

TABLA 71

Marcadores de la función hepática en el plasma de monos cynomolgus

	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	Bilirrubina (mg/dl)	Albúmina (g/dl)
Control de PBS	38	55	0.2	4.3
994284	64	48	0.2	3.7
975605	48	54	0.3	4.0
975616	54	57	0.3	3.9
994282	89	53	0.3	4.0

975613	60	71	0.4	4.0
975617	65	61	0.3	4.0
975735	59	79	0.3	4.1
975736	70	56	0.3	3.9
975612	61	66	0.3	3.9

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos Ionis en la función renal, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio el día 86. Los monos se sometieron a ayunas durante toda la noche antes de la toma de sangre. Se extrajo la sangre en tubos sin anticoagulante para la separación sérica. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante un mínimo de 90 minutos y después se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos para obtener el suero. Los niveles de BUN y creatinina se midieron usando un analizador químico Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Los resultados se presentan en la tabla a continuación, expresados en mg/dl.

Los datos químicos plasmáticos indican que la mayoría de los oligonucleótidos Ionis no tuvieron ningún efecto sobre la función renal más allá de lo esperado para oligonucleótidos antisentido.

TABLA 72

Niveles de creatinina y BUN plasmáticos (mg/dl) en monos cynomolgus

	BUN	Creatinina
Control de PBS	23	0.8
994284	24	0.8
975605	27	0.7
975616	21	0.8
994282	24	0.8
975613	23	0.9
975617	21	0.7
975735	20	0.8
975736	23	0.8
975612	20	0.8

Hematología

Para evaluar cualquier efecto de los oligonucleótidos Ionis en los parámetros hematológicos de monos cynomolgus, se recogieron muestras de sangre de aproximadamente 0.5 ml de sangre de cada uno de los animales de estudio disponibles el día 86. Las muestras se recogieron en tubos que contenían K₂-EDTA. Se analizaron las muestras para determinar el recuento de glóbulos rojos (RBC), el recuento de glóbulos blancos (WBC), los recuentos de glóbulos blancos individuales, tales como el de monocitos, neutrófilos, linfocitos así como para determinar el recuento de plaquetas, el contenido de

hemoglobina y el hematocrito, usando un analizador de hematología ADVIA2120i (Bayer, EE. UU.).

Los datos indican que los oligonucleótidos no provocaron ningún cambio en los parámetros hematológicos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido con esta dosis.

TABLA 73

Recuentos de células sanguíneas en monos cynomolgus

	RBC (x 10 ⁶ /μl)	Plaquetas (x 10 ³ /μl)	WBC (x 10 ³ /μl)	Neutrófilos (x 10 ³ /μl)	Linfocitos (x 10 ³ /μl)	Monocitos (x 10 ³ /μl)
Control de PBS	6.0	342	12	3.2	7.8	0.3
994284	6.0	410	10	2.7	6.7	0.3
975605	5.8	326	10	4.8	4.5	0.4
975616	6.0	362	10	3.4	5.8	0.3
994282	5.8	359	10	3.9	5.5	0.3
975613	5.5	327	8	2.6	5.5	0.2
975617	6.1	358	10	3.1	6.4	0.3
975735	5.9	241	13	5.4	6.6	0.4
975736	5.8	360	10	3.5	6.4	0.2
975612	6.2	421	11	5.1	5.7	0.2

TABLA 74

Parámetros hematológicos en monos cynomolgus

	Hemoglobina (g/dl)	HCT (%)
Control de PBS	14	49
994284	14	48
975605	14	46
975616	14	49
994282	14	47
975613	13	46
975617	14	49
975735	14	48
975736	14	48
975612	14	49

Análisis de proteínas proinflamatorias

Para evaluar cualquier efecto inflamatorio de los oligonucleótidos Ionis en monos cynomolgus, se tomaron muestras de sangre para su análisis. Los monos se sometieron a

ayunas durante toda la noche antes de la toma de sangre. Se recolectaron aproximadamente 1.5 mL de sangre de cada animal y se pusieron en tubos sin anticoagulante para la separación del suero. Los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante un mínimo de 90 min y después se centrifugaron a 3,000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente para obtener el suero. La proteína C-reactiva (CRP), que se sintetiza en el hígado y que sirve como marcador de la inflamación, y el complemento C3 se midieron usando un analizador de química Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón).

EJEMPLO 9: MEDIDA DE LA VISCOSIDAD DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS

ANTISENTIDO QUE TIENEN COMO DIANA PNPLA3 HUMANA

Se midió la viscosidad de los oligonucleótidos antisentido seleccionados de los estudios descritos anteriormente con el objetivo de eliminar de la exploración los oligonucleótidos antisentido que tuviesen una viscosidad de más de 40 centipoise (cP). Los oligonucleótidos que tengan una viscosidad de más de 40 cP podrían tener una viscosidad subóptima.

Se pesaron los oligonucleótidos (32-35 mg) en un vial de vidrio, se añadieron 120 μ l de agua y se disolvió el oligonucleótido antisentido en solución calentando el vial a 50°C. Se pipeteó una parte (75 μ l) de la muestra en un micro-viscosímetro (Cambridge). Se ajustó la temperatura del micro-viscosímetro a 25°C y se midió la viscosidad de la muestra. Se pipeteó otra parte (20 μ l) de la muestra precalentada en 10 ml de agua para la lectura UV a 260 nm a 85°C (instrumento Cary UV). Los resultados se presentan en la tabla a continuación, donde la concentración de cada oligonucleótido antisentido fue de 200 mg/ml e indican que la mayoría de las soluciones de oligonucleótidos antisentido tienen una viscosidad óptima según los criterios indicados anteriormente.

TABLA 75

Viscosidad de oligonucleótidos antisentido a 200 mg/ml

	Viscosidad (cP)
994284	21
975605	19
975616	20
994282	30
975613	24
975617	22
975735	15
975736	49
975612	25

EJEMPLO 10: DISEÑO DE OLIGONUCLEÓTIDOS EN EL SITIO DE ION 975616

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido adicionales que se dirigían a un ácido nucleico de PNPLA3 que solapa con el sitio diana de ION 916333, que es la versión no

conjugada de ION 975616, y con diferentes modificaciones y motivos químicos.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos de nuevo diseño de las siguientes Tablas se diseñaron como oligómeros con huecos 3-10-3 cET u oligómeros con huecos desoxi, MOE y cEt. Los oligómeros con huecos 3-10-3 cEt tienen una longitud de 16 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central comprende diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos laterales en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos. Cada nucleósido en el segmento lateral 5' y cada nucleósido en el segmento lateral 3' posee una modificación en el azúcar de tipo cEt. Las uniones internucleosídicas a lo largo de cada oligómero con huecos son uniones de fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas. Los oligonucleótidos desoxi, MOE y (S)-cEt tienen una longitud de 16 nucleósidos, donde los nucleósidos tienen o bien una modificación en el azúcar de tipo MOE, una modificación en el azúcar de tipo (S)-cET o una modificación de tipo desoxi. La columna "Estructura química" describe las modificaciones en el azúcar de cada oligonucleótido. 'k' indica una modificación en el azúcar de (S)-cEt; 'd' indica desoxirribosa; el número después de la 'd' indica el número de desoxirribosa; y 'e' indica una modificación de MOE. Las uniones internucleosídicas a lo largo de cada oligómero con huecos son uniones de fosforotioato (P=S). Todos los restos de citosina a lo largo de cada oligómero con huecos son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más próximo a la posición 5' que el oligómero con huecos tiene como diana en la secuencia génica humana (SEQ ID NO: 2).

Tabla 76

Oligonucleótidos modificados que tienen como diana PNPLA3 humana

Sitio de inicio	Sitio de terminación	Secuencia	Número de compuesto	Química	SEQ ID NO
5599	5614	TCAATGTGGCTTCTAG	995553	kkk-d10-kkk	2170
5600	5615	TTCAATGTGGCTTCTA	959437	kkk-d10-kkk	2089
5601	5616	ATTCAATGTGGCTTCT	959438	kkk-d10-kkk	2171
5602	5617	TATTCAATGTGGCTTC	959439	kkk-d10-kkk	2172
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	959440	kkk-d10-kkk	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995696	k-d10-kekek	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995906	kk-d9-eeekk	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	996116	kk-d9-ekeke	1705
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	959441	kkk-d10-kkk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995697	k-d10-kekek	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995907	kk-d9-eeekk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	996117	kk-d9-ekeke	1765
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	916333	kkk-d10-kkk	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995698	k-d10-kekek	1089

5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995908	kk-d9-eeekk	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996118	kk-d9-ekeke	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996277	kek-d9-eeekk	1089
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	916334	kkk-d10-kkk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995699	k-d10-kekek	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995909	kk-d9-eeekk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	996119	kk-d9-ekeke	1158
5607	5622	TACTTTATTCAATGTG	959442	kkk-d10-kkk	1825
5608	5623	TTACTTTATTCAATGT	959443	kkk-d10-kkk	1885

Los oligonucleótidos se ensayaron en una serie de experimentos. Se transfectaron células A-431 cultivadas a una densidad de 10,000 células por pocillo usando captación libre con oligonucleótidos modificados diluidos a diferentes concentraciones. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 48 horas, se midieron los niveles de ARNm de PNPLA3 como se ha descrito previamente usando el conjunto de cebador y sonda de PNPLA3 humano RTS36070. Se ajustaron los niveles de ARNm de PNPLA3 de acuerdo con el contenido total de ARN, cuantificado mediante RIBOGREEN®. Las relaciones de Cl_{50} de los ensayos se presentan en las tablas posteriores, que es la relación de la Cl_{50} de un oligonucleótido de referencia con respecto a la Cl_{50} del oligonucleótido. Por tanto, un valor mayor de la relación indica que el oligonucleótido es más activo que la referencia.

Tabla XX

Eficacia de los oligonucleótidos modificados que tienen como diana PNPLA3 humana

Sitio de inicio	Sitio de terminación	Número de compuesto	Química	Relación de Cl_{50}
5600	5615	959437	kkk-d10-kkk	1.42
5601	5616	959438	kkk-d10-kkk	0.49
5602	5617	959439	kkk-d10-kkk	0.36
5603	5618	959440	kkk-d10-kkk	0.55
5603	5618	995906	kk-d9-eeekk	1.42
5604	5619	959441	kkk-d10-kkk	1.66
5605	5620	916333	kkk-d10-kkk	1.96
5605	5620	995908	kk-d9-eeekk	0.70
5606	5621	916334	kkk-d10-kkk	0.95
5606	5621	995909	kk-d9-eeekk	1.47