COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL MIEMBRO 3 DEL GRUPO H DE LA SUBFAMILIA 1 DE RECEPTORES NUCLEARES (NR1H3)

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El hígado juega un papel fundamental en el metabolismo de los lípidos. Las anomalías en el metabolismo hepático normal de los lípidos se asocian con el desarrollo de diversas enfermedades o trastornos hepáticos, tales como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) y su subsecuente progresión a esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) y potencialmente otras anomalías hepáticas avanzadas.

NAFLD es una de las enfermedades hepáticas más comunes, con una prevalencia creciente en todo el mundo (Loomba R., y Sanyal A.J. Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. (2013); 10(11): 686-90). NAFLD es una enfermedad hepática caracterizada por un espectro de gravedad clínica y patológica que va desde la esteatosis simple hasta el hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiencia hepática (Bessone F, y otros, Cell Mol. Life Sci. (2019); 76(1): 99-128). NAFLD se caracteriza por la presencia de grasa en el hígado en ausencia de un consumo importante de alcohol y otras causas de acumulación de grasa en el hígado, tales como medicamentos, inanición y enfermedad viral (Chalasani, N., y otros, Hepatology (Baltimore, Md.), (2012); 55(6): 2005–23). Adicionalmente, a medida que la enfermedad avanza, los pacientes con NASH también tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones extrahepáticas, particularmente enfermedades cardiovasculares (CVD), que se encuentran entre las causas más comunes de muerte en esta población de pacientes (Patil R, y otros, World J. Gastrointest. Pathophysiol. (2017);8(2): 51–8). Las anomalías en el metabolismo hepático de los lípidos que conducen a NAFLD también impulsan la progresión de la dislipidemia aterogénica, donde los triglicéridos plasmáticos (TG), el colesterol y las partículas de lipoproteínas elevadas se infiltran en la pared arterial y subsecuentemente desarrollan placas ateroscleróticas (Loomba R & Sanyal AJ Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. (2013); 10(11): 686-90). Por lo tanto, existe una necesidad médica importante para el desarrollo de tratamientos modificadores de la enfermedad para NAFLD.

SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

La descripción se basa en parte en el descubrimiento de oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) que reducen la expresión de NR1H3 (subfamilia 1 de receptores

nucleares, grupo H, miembro 3) en el hígado. Específicamente, se identificaron secuencias diana dentro del ARNm de NR1H3 y se generaron oligonucleótidos que se unen a estas secuencias diana e inhiben la expresión del ARNm de NR1H3. Como se demuestra en la presente descripción, los oligonucleótidos inhibieron la expresión de NR1H3 murino, de mono y/o humano en el hígado. Sin estar ligados a ninguna teoría, los oligonucleótidos descritos en la presente descripción son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 (por ejemplo, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), o lupus eritematoso sistémico).

En un aspecto, la invención proporciona un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

En un aspecto, la invención proporciona un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 786, 787, 1537 y 813, y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 1509, 1510 1409, y 1511 y

(ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: (i) la hebra sentido es de 15 a 50 o de 18 a 36 nucleótidos de longitud, opcionalmente 36 nucleótidos de longitud; opcionalmente (ii) la hebra antisentido es de 15 a 30 nucleótidos de longitud, opcionalmente 22 nucleótidos de longitud; y opcionalmente (iii) la región híbrida es de al menos 19 nucleótidos o al menos 20 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi, la región de complementariedad es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente al menos 20 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos contiguos, y opcionalmente en donde la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana del ARNm en las posiciones de nucleótidos 2-8 de la hebra antisentido o las posiciones 2-11 de la hebra antisentido, numeración de nucleótidos 5' a 3'.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: el extremo 3’ de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde (i) S1 es complementario con S2, opcionalmente en donde S1 y S2 tienen cada uno una longitud de 1-10 nucleótidos y tienen la misma longitud, opcionalmente en donde S1 y S2 tienen cada uno una longitud de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos, además, opcionalmente, en donde S1 y S2 son de 6 nucleótidos de longitud; y (ii) L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde L es un trilazo o un tetralazo, opcionalmente en donde el tetralazo comprende la secuencia 5’-GAAA-3’, opcionalmente en donde el tallo-lazo comprende la secuencia 5’-GCAGCCGAAAGGCUGC-3’ (SEQ ID NO: 1121). En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi comprende una estructura de tetralazo con mella o comprende una mella entre el extremo 3’ de la hebra sentido y el extremo 5’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: la hebra antisentido comprende una secuencia saliente de uno o más nucleótidos de longitud en el extremo 3', opcionalmente en donde el saliente comprende nucleótidos de purina, opcionalmente en donde la secuencia saliente es de 2 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde el saliente se selecciona de AA, GG, AG y GA, opcionalmente en donde el saliente es GG.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: (i) el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado, opcionalmente en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2', opcionalmente en donde: (a) la modificación en 2′ es una modificación seleccionada de 2′-aminoetilo, 2′-fluoro, 2′-O-metilo, 2′-O-metoxietilo y 2′-desoxi-2′-fluoro-β-ácido d-arabinonucleico, opcionalmente en donde la modificación se selecciona de 2′-fluoro y 2′-O-metilo, opcionalmente en donde todos los nucleótidos del oligonucleótido están modificados, en donde la modificación es 2'-fluoro y 2'-O-metilo; (b) aproximadamente el 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % de los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación 2'-fluoro; (c) aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-fluoro; (d) aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2’-fluoro; (e) la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5’ a 3’, en donde las posiciones 8-11 comprenden una modificación 2’-fluoro; (f) la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con posiciones 1-22 de 5’ a 3’, y en donde las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 comprenden una modificación 2’-fluoro; y/o (g) los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2’-O-metil, y/o (ii) el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado, opcionalmente en donde al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato, opcionalmente en donde: (a) la hebra antisentido comprende un enlace fosforotioato (i) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (ii) entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, y entre las posiciones 3 y 4, en donde las posiciones se numeran 1-4 de 5’ a 3’; y/o (b) la hebra antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos, y en donde la hebra antisentido comprende un enlace de fosforotioato entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22, en donde las posiciones se numeran 1-22 de 5’ a 3’, y/o (iii) la hebra antisentido comprende un nucleótido fosforilado en el extremo 5’, en donde el nucleótido fosforilado se selecciona de uridina y adenosina, opcionalmente en donde el nucleótido fosforilado es uridina, y/o (iv) el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es oximetilfosfonato, vinilfosfonato o malonilfosfonato, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4’-fosfato que comprende 5’-metoxifosfonato-4’-oxi, y/o (v) al menos un nucleótido del oligonucleótido está conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento, opcionalmente en donde: (a) cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido; (b) el tallo-lazo comprende uno o más

ligandos de direccionamiento conjugados con uno o más nucleótidos del tallo-lazo; (c) el uno o más ligandos de direccionamiento se conjugan con uno o más nucleótidos del lazo, opcionalmente en donde el lazo comprende 4 nucleótidos numerados 1-4 de 5' a 3', en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprenden cada uno o más ligandos de direccionamientos, en donde los ligandos de direccionamiento son iguales o diferentes; (d) cada ligando de direccionamento comprende un resto N-acetilgalactosamina (GalNAc), opcionalmente en donde el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente; y/o (e) hasta 4 nucleótidos de L del tallo-lazo está conjugado con un resto GalNAc monovalente.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi, el ligando de direccionamiento comprende al menos un resto GalNAc y se dirige a células hepáticas humanas (por ejemplo, hepatocitos humanos).

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: (i) la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856, SEQ ID NO: 1519-1552, SEQ ID NO: 1409, 1509-1511, o SEQ ID NO: 945-1032, opcionalmente una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: SEQ ID NOs: 786, 787, 813, y 1537; y opcionalmente (ii) la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 857-944 o SEQ ID NO: 1033-1120, opcionalmente una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 874, 875, 901, y 929.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente.

En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi: las hebras sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 945 y 1033, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 946 y 1034, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 947 y 1035, respectivamente;

(d) SEQ ID NO: 948 y 1036, respectivamente;

(e) SEQ ID NO: 949 y 1037, respectivamente;

(f) SEQ ID NO: 950 y 1038, respectivamente;

(g) SEQ ID NO: 951 y 1039, respectivamente;

(h) SEQ ID NO: 952 y 1040, respectivamente;

(i) SEQ ID NO: 953 y 1041, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 954 y 1042, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 955 y 1043, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 956 y 1044 respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 957 y 1045, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 958 y 1046, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 959 y 1047, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 960 y 1048, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 961 y 1049, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 962 y 1050, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 965 y 1053, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 966 y 1054, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 967 y 1055, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 968 y 1056, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 969 y 1057, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 970 y 1058, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 971 y 1059, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 972 y 1060, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 973 y 1061, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 974 y 1062, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 975 y 1063, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 976 y 1064, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 977 y 1065, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 978 y 1066, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 979 y 1067, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 980 y 1068, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 981 y 1069, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 982 y 1070, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 983 y 1071, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 984 y 1072, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 985 y 1073, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 986 y 1074, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 987 y 1075, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 988 y 1076, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 989 y 1077, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 990 y 1078, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 991 y 1079, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 992 y 1080, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 993 y 1081, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 994 y 1082, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 995 y 1083, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 996 y 1084, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 997 y 1085, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 998 y 1086, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 999 y 1087, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 1000 y 1088, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 1001 y 1089, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 1002 y 1090, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 1003 y 1091, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 1004 y 1092 respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 1005 y 1093 respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 1007 y 1095, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 1008 y 1096, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 1009 y 1097, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 1010 y 1098, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 1011 y 1099, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 1012 y 1100, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 1013 y 1101, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 1014 y 1102 respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 1015 y 1103, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 1016 y 1104, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1017 y 1105, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 1019 y 1107, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 1020 y 1108, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 1021 y 1109, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 1022 y 1110, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 1023 y 1111, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 1024 y 1112, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 1025 y 1113, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 1026 y 1114, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 1027 y 1115, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 1028 y 1116, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 1029 y 1117, respectivamente;

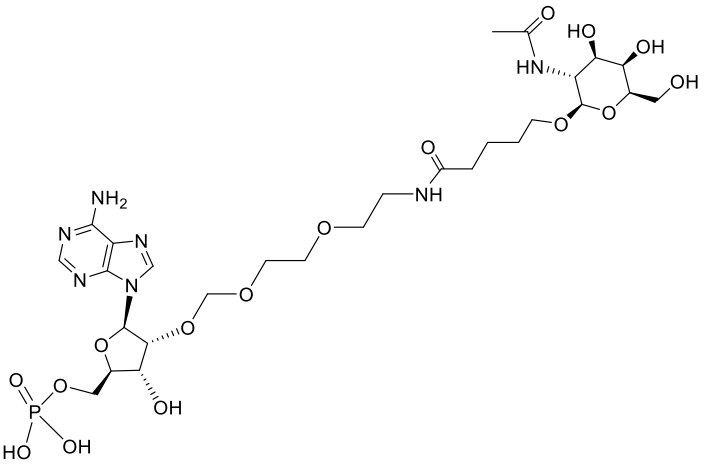
(hhhh) SEQ ID NO: 1030 y 1118, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 1031 y 1119, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 1032 y 1120, respectivamente.

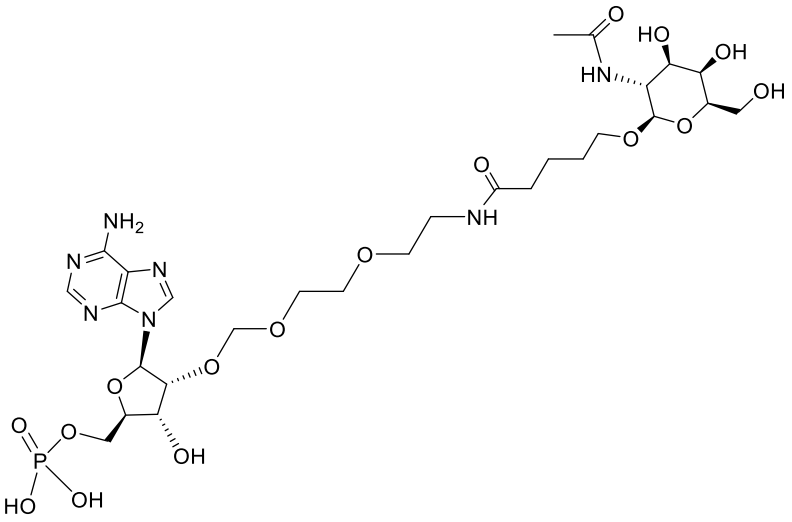
En algunas modalidades del oligonucleótido de ARNi:

(i) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 963), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1051), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc = fórmula química 5



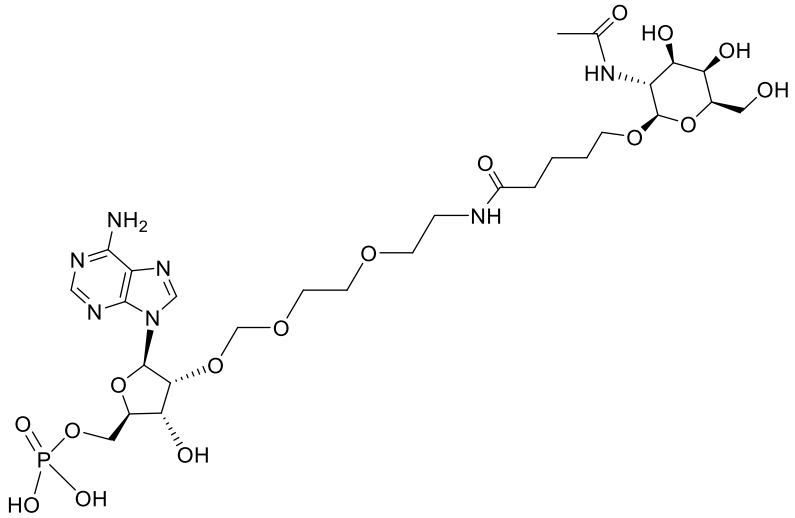
;

(ii) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 964), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1052), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc = fórmula química 5



;

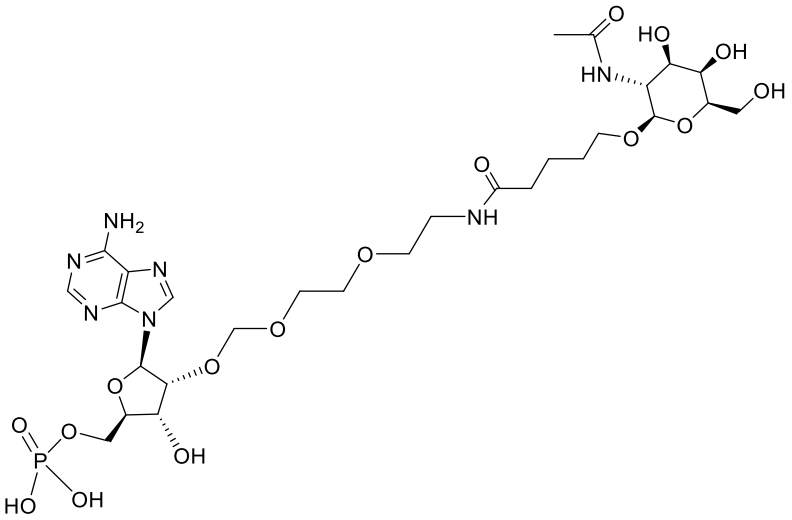
(iii) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC -3’ (SEQ ID NO: 1006), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MePhosphonate-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1094), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc = fórmula química 5



; o

(iv) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 1018), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-

[MeFosfonato-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1106), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc = fórmula química 5



,

opcionalmente en donde el oligonucleótido es un sustrato de Dicer.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la invención y un portador, agente de suministro o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende el oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la invención, un portador farmacéuticamente aceptable opcional, y un prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, opcionalmente para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), o lupus eritematoso sistémico

En un aspecto, la invención proporciona el uso del oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la invención, o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, opcionalmente para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), o lupus eritematoso sistémico, opcionalmente para usar en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1A proporciona un dibujo de un oligonucleótido que comprende una estructura de tetralazo con mella.

La figura 1B proporciona un gráfico que representa el por ciento (%) de ARNm de NR1H3 humano restante en hígado de ratones que expresan exógenamente NR1H3 humano (modelo de inyección hidrodinámica) después del tratamiento con oligonucleótidos de NR1H3 conjugados con GalNAc. Tres días después de la dosis, los ratones se inyectaron hidrodinámicamente (HDI) con la construcción de ARNm de NR1H3 humano. 18 horas más tarde, se extrajeron los hígados y se midieron los niveles de ARNm de NR1H3 humano y de ratón. Los exones indican la ubicación en el ARNm donde se dirige la construcción. Las construcciones examinadas en la figura 1B se seleccionaron a partir del cribado descrito en el Ejemplo 2. Las flechas blancas indican posibles construcciones para estudios en primates no humanos (NHP).

La figura 2 proporciona gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de NR1H3 humano o de ratón restante en hígado de los ratones que expresan exógenamente NR1H3 humano (modelo de inyección hidrodinámica) después del tratamiento con oligonucleótidos de NR1H3 conjugados con GalNAc diseñados con base en secuencias identificadas mediante el uso del algoritmo descrito en el Ejemplo 2. A los ratones se les administraron dosis subcutáneas de 2 mg/kg de la construcción NR1H3-GalNAc indicada. Tres días después de la dosis, los ratones se inyectaron hidrodinámicamente (HDI) con la construcción de ARNm de NR1H3 humano. 18 horas más tarde, se extrajeron los hígados y se midieron los niveles de ARNm de NR1H3 humano y de ratón. Los exones indican la ubicación en el ARNm donde se dirige la construcción. Las construcciones de referencia (NR1H3-769 y NR1H3-1469) se seleccionaron a partir de un cribado de secuencias anterior realizado en Dicerna.

La figura 3 proporciona un gráfico que representa el por ciento (%) de ARNm de NR1H3 humano restante en el hígado de ratones que expresan exógenamente NR1H3 humano (modelo HDI) después del tratamiento con oligonucleótidos de NR1H3 conjugados con GalNAc. Las construcciones examinadas en la figura 3 son un ensayo repetido que valida las construcciones examinadas en la figura 2. Las flechas blancas indican posibles construcciones para estudios en primates no humanos.

La figura 4 proporciona un gráfico que representa el por ciento (%) de ARNm de NR1H3 humano restante en el hígado de ratones que expresan exógenamente NR1H3 humano (modelo HDI) después del tratamiento con oligonucleótidos de NR1H3 conjugados con GalNAc. Las construcciones examinadas en la figura 1B y la figura 2 se validaron y repitieron en dos ensayos (experimento 1 y

experimento 2) mediante el uso de los mismos métodos. Las flechas blancas indican posibles construcciones para estudios en primates no humanos.

La figura 5 proporciona un esquema que representa el esquema de dosificación y la recolección de muestras para el tratamiento de primates no humanos con oligonucleótidos de NR1H3 conjugados con GalNAc. Se administran 1 mg/kg o 4 mg/kg una vez cada 4 semanas durante cuatro meses (Q4Wx4). Se muestra el tiempo para las biopsias de hígado y la extracción de sangre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los receptores X hepáticos α (LXRα; codificados por el gen NR1H3) y β (LXRβ; codificado por el gen NR1H2) son receptores nucleares que funcionan en la regulación de la homeostasis de lípidos y colesterol, así como también en la inflamación (Venkateswaran, A., y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., (2000); 97: 12097–102). LXRα se expresa en gran medida en órganos relacionados con el metabolismo de los lípidos, tales como el hígado, el intestino delgado, los riñones, el bazo, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo, mientras que la expresión de LXRβ se distribuye de manera ubicua. La hipótesis de la inhibición específica de LXRα en los hepatocitos para tratar la dislipidemia relacionada con NASH está soportada por varias observaciones clínicas y preclínicas. La activación de LXRα aumenta los TG plasmáticos y hepáticos y LDLc plasmático, como se demostró en sujetos humanos tratados con agonistas de LXR de manera dependiente de la dosis (Kirchgessner, T.G., y otros, Cell Metab, (2016); 24(2): 223-33). De acuerdo con esta observación, la eliminación hepática de LXRα en ratones reduce la grasa hepática y reduce los triglicéridos plasmáticos. (J. Clin. Invest. (2012); 122(5): 1688-99.

En adición, la expresión hepática de LXRα aumenta significativamente en biopsias de hígado de pacientes con NAFLD y NASH (Ahn, S.B., y otros Dig. Dis. Sci. (2014);59: 2975–82). Sin embargo, es conveniente evitar la inhibición de LXRα en los macrófagos, ya que la activación de LXRa aumenta el transporte inverso de colesterol (RCT), lo que previene la aterosclerosis (Curr. Opin. Investig. Drugs. (2003);4(9): 1053-8). En conjunto, y sin estar ligados a la teoría, el antagonismo/inhibición de LXRα específicamente en los hepatocitos (por ejemplo, a través de oligonucleótidos de ARNi dirigidos a NR1H3) disminuye la lipogénesis de novo con preservación concomitante de la función de LXRα en macrófagos y células estrelladas por sus funciones positivas en la prevención de la inflamación y la fibrosis, respectivamente, lo que representa un enfoque prometedor para el tratamiento de NAFLD y/o NASH. (Higuchi, N., y otros,. Hepatol. Res. (2008);38: 1122-29) (Repa, J. J.; y, Mangelsdorf, D. J. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (2000);16: 459–

81). Este enfoque puede gestionarse mejor mediante una reducción específica y dirigida de la expresión del NR1H3 en el hígado mientras que otros órganos, tejidos o células que expresan NR1H3 no se modifican esencialmente. En este sentido, la presente invención puede proporcionar una modalidad de tratamiento mejorada dado su direccionamiento específico a la producción de ARNm en el hígado.

De acuerdo con algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) que reducen la expresión de NR1H3 en el hígado. En algunas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción están diseñados para tratar enfermedades asociadas con la expresión de NR1H3 en el hígado, por ejemplo, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En algunos aspectos, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión de NR1H3 al reducir la expresión de NR1H3 en células (por ejemplo, células del hígado) o en órganos (por ejemplo, hígado).

Inhibidores oligonucleotídicos de la expresión de NR1H3

Secuencias diana de NR1H3

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se dirige a una secuencia diana que comprende un ARNm de NR1H3. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción se dirige a una secuencia diana dentro de una secuencia de ARNm de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en la presente descripción corresponde a una secuencia diana dentro de una secuencia de ARNm de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido, o una porción, fragmento o hebra de este (por ejemplo, una hebra antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido de ARNi bicatenario (bc)) se une o hibrida con una secuencia diana que comprende ARNm de NR1H3, para inhibir de esta manera la expresión de NR1H3.

En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a una secuencia diana de NR1H3 con el propósito de inhibir la expresión de NR1H3in vivo. En algunas modalidades, la cantidad o extensión de la inhibición de la expresión de NR1H3 por un oligonucleótido dirigido a una secuencia diana de NR1H3 se correlaciona con la potencia del oligonucleótido. En algunas modalidades, la cantidad o extensión de la inhibición de la expresión de NR1H3 por un oligonucleótido dirigido a una secuencia diana de NR1H3 se correlaciona con la cantidad o extensión del beneficio terapéutico en un sujeto o paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 que se trata con el oligonucleótido.

A través del examen de la secuencia de nucleótidos de los ARNm que codifican NR1H3, que incluye ARNm de múltiples especies diferentes (por ejemplo, ser humano, mono cangrejero, ratón y rata; ver, por ejemplo, el ejemplo 2) y como resultado de las pruebas *in vitro* e *in vivo* (ver, por ejemplo, los ejemplos 2-5), se ha descubierto que ciertas secuencias nucleotídicas del ARNm de NR1H3 son más susceptibles que otras a la inhibición basada en oligonucleótidos y, por lo tanto, son útiles como secuencias diana para los oligonucleótidos en la presente descripción. En algunas modalidades, una hebra sentido de un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) descrito en la presente descripción comprende una secuencia diana de NR1H3. En algunas modalidades, una porción o región de la hebra sentido de un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia diana de NR1H3. En algunas modalidades, una secuencia diana de NR1H3 comprende, o consiste en, una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, una secuencia diana de NR1H3 puede consistir en una de las secuencias establecidas en las SEQ ID NO: 92, 285 y/o 354.

Secuencias de orientación a NR1H3

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) tienen regiones de complementariedad con el ARNm de NR1H3 (por ejemplo, dentro de una secuencia diana del ARNm de NR1H3) con el fin de dirigirse al ARNm de NR1H3 en células e inhibir y/o reducir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción comprenden una secuencia de direccionamiento a NR1H3 (por ejemplo, una hebra antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido ARNibc) que tiene una región de complementariedad que se une o hibrida con una secuencia diana de NR1H3 mediante apareamiento de bases complementarias (Watson-Crick). La secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad generalmente tiene una longitud y un contenido de base adecuados para permitir la unión o hibridación del oligonucleótido (o una de sus hebras) a un ARNm de NR1H3 con el fin de inhibir y/o reducir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 16, al menos aproximadamente 17, al menos aproximadamente 18, al menos aproximadamente 19, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 21, al menos aproximadamente 22, al menos aproximadamente 23, al menos aproximadamente 24, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 26, al menos aproximadamente 27, al menos aproximadamente 28, al menos aproximadamente 29, o al menos aproximadamente 30 nucleótidos

de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 (por ejemplo, 12 a 30, 12 a 22, 15 a 25, 17 a 21, 18 a 27, 19 a 27 o 15 a 30) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de aproximadamente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de 19 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad (por ejemplo, una hebra antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido bicatenario) que es completamente complementaria a una secuencia diana de NR1H3. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es parcialmente complementaria a una secuencia diana de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido

comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia diana de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia diana de NR1H3.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es totalmente complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es totalmente complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 o 1511. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 o 1511.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de NR1H3, en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 12 a 30, 12 a 28, 12 a 26, 12 a 24, 12 a 20, 12 a 18, 12 a 16, 14 a 22, 16 a 20, 18 a 20, o 18 a 19 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de NR1H3, en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de NR1H3, en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el

oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de NR1H3, en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de 20 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 o 1511, en donde la secuencia contigua de nucleótidos es de 19 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad de un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad de un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad de un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y abarca toda la longitud de una hebra antisentido. En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1-384 y abarca una porción de la longitud total de una hebra antisentido. En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1125-1511 y abarca una porción de la longitud total de una hebra antisentido. En algunas modalidades, una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1125-1511 y abarca una porción de la longitud total de una hebra antisentido. En algunas

modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una región de complementariedad (por ejemplo, en una hebra antisentido de un ARNbc) que es al menos parcialmente (por ejemplo, totalmente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que abarca los nucleótidos 1-19 o 1-20 de una secuencia como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una región de complementariedad (por ejemplo, en una hebra antisentido de un ARNbc) que es al menos parcialmente (por ejemplo, totalmente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que abarca los nucleótidos 1-19 o 1-20 de una secuencia como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene uno o más errores de apareamiento de pares de bases (pb) con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente siempre y cuando se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad para unirse o hibridar con el ARNm de NR1H3 en condiciones de hibridación apropiadas y/o la capacidad del oligonucleótido para inhibir la expresión de NR1H3. Alternativamente, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente siempre y cuando se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad para unirse o hibridar con el ARNm de NR1H3 en condiciones de hibridación apropiadas y/o la capacidad del oligonucleótido para inhibir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 1 error de apareamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 2 errores de apareamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 3 errores de apareamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de

complementariedad que tiene 4 errores de apareamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 5 errores de apareamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene más de un error de apareamiento (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más errores de apareamiento) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (por ejemplo, todos) de los errores de apareamiento se ubican consecutivamente (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más errores de apareamiento seguidos), o en donde los errores de apareamiento están intercalados a lo largo de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene más de un error de apareamiento (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más errores de apareamiento) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (por ejemplo, todos) de los errores de apareamiento se ubican consecutivamente (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más errores de apareamiento seguidos), o en donde al menos uno o más pares de bases sin error de apareamiento se ubican entre los errores de apareamiento, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, en donde la secuencia de direccionamiento o región complementaria puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, en donde la secuencia de direccionamiento o región complementaria puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua

de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 o 1511, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc., errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 o 1511, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 errores de apareamiento con la secuencia diana de NR1H3 correspondiente.

Tipos de oligonucleótidos

Una variedad de tipos y/o estructuras de oligonucleótidos son útiles para dirigirse a NR1H3 en los métodos de la presente descripción que incluyen, pero sin limitarse a, oligonucleótidos de ARNi, oligonucleótidos antisentido (ASO), miARN, etc. Cualquiera de los tipos de oligonucleótidos descritos en la presente descripción o en cualquier otro lugar se contempla para usar como marco para incorporar una secuencia de direccionamiento a NR1H3 en la presente descripción con el propósito de inhibir la expresión de NR1H3.

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción inhiben la expresión de NR1H3 mediante la interacción con vías de ARN de interferencia (ARNi) antes y después de la participación de Dicer. Por ejemplo, los oligonucleótidos de ARNi se desarrollaron con cada hebra con tamaños de aproximadamente 19-25 nucleótidos con al menos un saliente en 3′ de 1 a 5 nucleótidos (ver, por ejemplo, patente de EE. UU. núm. 8,372,968). También se desarrollaron oligonucleótidos más largos que Dicer procesa para generar productos de ARNi activos (ver, por ejemplo, patente de Estados Unidos núm. 8,883,996). El trabajo adicional produjo ARNbc extendidos donde al menos un extremo de al menos una hebra se extiende más allá de una región de direccionamiento híbrido, que incluye estructuras donde una de las hebras incluye una estructura de tetralazo termodinámicamente estabilizadora (ver, por ejemplo, patentes de Estados Unidos núm. 8,513,207 y 8,927,705, así como también la publicación de solicitud de patente internacional núm.

WO 2010/033225). Dichas estructuras pueden incluir extensiones monocatenarias (mc) (en uno o ambos lados de la molécula) así como también extensiones bicatenarias (bc).

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción interactúan con la vía de ARNi antes de la participación de Dicer (por ejemplo, escisión de Dicer). En algunas modalidades, los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción son sustratos Dicer. En algunas modalidades, tras el procesamiento Dicer endógeno, se producen ácidos nucleicos bicatenarios de 19-23 nucleótidos de longitud capaces de reducir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un saliente (por ejemplo, de 1, 2 o 3 nucleótidos de longitud) en el extremo 3' de la hebra sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido (por ejemplo, ARNip) comprende una hebra guía de 21 nucleótidos que es antisentido para un ARN diana y una hebra pasajera complementaria, en la que ambas hebras hibridan para formar un híbrido de 19 pb y salientes de 2 nucleótidos en uno o ambos extremos 3'. También existe disponibilidad de diseños de oligonucleótidos más largos, que incluyen oligonucleótidos que tienen una hebra guía de 23 nucleótidos y una hebra pasajera de 21 nucleótidos, donde existe un extremo romo en el lado derecho de la molécula (extremo 3′ de la hebra pasajera/extremo 5′ de la hebra guía) y un saliente 3′ de dos nucleótidos de la hebra guía en el lado izquierdo de la molécula (extremo 5′ de la hebra pasajera/extremo 3′ de la hebra guía). En tales moléculas, existe una región híbrida de 21 pb. Ver, por ejemplo, las patentes de EE. UU. núm. 9,012,138; 9,012,621 y 9,193,753.

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción comprenden hebras sentido y antisentido que están ambas en el intervalo de aproximadamente 17 a 36 (por ejemplo, 17 a 36, 20 a 25 o 21-23) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción comprenden una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud y una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3’ terminal de la hebra antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y antisentido que están ambas en el intervalo de aproximadamente 19-22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido tienen la misma longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende hebras sentido y antisentido, de manera que hay un saliente 3′ en la hebra sentido o en la hebra antisentido, o tanto en la hebra sentido como en la antisentido. En algunas modalidades, para los oligonucleótidos que tienen hebras sentido y antisentido ambas con longitudes en el intervalo de aproximadamente 21-23 nucleótidos, un saliente 3′ en las hebras sentido,

antisentido, o tanto hebras sentido como antisentido es de 1 o 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una hebra guía de 22 nucleótidos y una hebra pasajera de 20 nucleótidos, donde hay un extremo romo en el lado derecho de la molécula (extremo 3′ de la hebra pasajera/extremo 5′ de la hebra guía) y un saliente 3′ de 2 nucleótidos de la hebra guía en el lado izquierdo de la molécula (extremo 5′ de la hebra pasajera/extremo 3′ de la hebra guía). En tales moléculas, existe una región híbrida de 20 pb.

Otros diseños de oligonucleótidos para usar con las composiciones y los métodos de la presente descripción incluyen: ARNip de 16 mer (ver, por ejemplo, Nucleic Acids in Chemistry and Biology. Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), ARNhc (por ejemplo, que tiene 19 pb o tallos más cortos; ver, por ejemplo, Moore y otros Methods Mol. Biol. (2010);629: 141-158), ARNip romos (por ejemplo, de 19 pb de longitud; ver, por ejemplo, Kraynack y Baker RNA (2006);12: 163-176), ARNip asimétricos (ARNia; ver, por ejemplo, Sun y otros Nat. Biotechnol. (2008);26: 1379-1382), ARNip híbrido más corto asimétrico (ver, por ejemplo, Chang y otros Mol. Ther. (2009);17: 725-32), ARNip de horquilla (ver, por ejemplo, Hohjoh FEBS Lett. (2004);557: 193-198), ARNip mc (Elsner Nat. Biotechnol. (2012);30: 1063), ARNip circulares en forma de mancuerna (ver, por ejemplo, Abe y otros J. Am. Chem. Soc. (2007);129: 15108-09), y ARN de interferencia, pequeños, segmentados internamente (ARNip; ver, por ejemplo, Bramsen y otros Nucleic Acids Res. (2007);35: 5886-97). Otros ejemplos no limitantes de estructuras de oligonucleótidos que pueden usarse en algunas modalidades para reducir o inhibir la expresión de NR1H3 son microARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc) y ARNip corto (ver, por ejemplo, Hamilton y otros EMBO J. (2002);21: 4671-79; ver, además, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2009/0099115).

Aún así, en algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir o inhibir la expresión de NR1H3 en la presente descripción es monocatenario (mc). Tales estructuras pueden incluir, pero no se limitan a, moléculas de ARNi monocatenarias. Esfuerzos recientes demostraron la actividad de las moléculas ARNi mc (ver, por ejemplo, Matsui y otros Mol. Ther. (2016);24: 946-55). Sin embargo, en algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción son oligonucleótidos antisentido (ASO). Un oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso de un segmento diana de un ácido nucleico particular y se modifica adecuadamente (por ejemplo, como un gápmero) para inducir la escisión mediada por RNasa H de su ARN diana en las células o (por ejemplo, como un oligómero mixto) para inhibir la traducción del

ARNm diana en las células. Los ASO para usar en la presente descripción pueden modificarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica que incluye, por ejemplo, como se muestra en la patente de EE. UU. núm. 9,567,587 (que incluye, por ejemplo, longitud, restos de azúcar de la base nitrogenada (pirimidina, purina) y alteraciones de la porción heterocíclica de la nucleobase). Además, los ASO se usaron durante décadas para reducir la expresión de genes diana específicos (ver, por ejemplo, Bennett y otros Annu. Rev. Pharmacol. (2017);57: 81-105).

En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido comparte una región de complementariedad con el ARNm de NR1H3. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido se dirige al ARNm de NR1H3 humano (NR1H3 de Homo sapiens, ARNm, variante de transcripción 5, Secuencia de referencia del NCBI: NM_001251935.1). En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de 15-50 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de 15-25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es complementario a cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es complementario a cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido es de al menos 20 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido difiere en 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia diana.

Oligonucleótidos bicatenarios

En algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos de ARNi bicatenarios (bc) para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 (por ejemplo, mediante la vía del ARNi) que comprende una hebra sentido (también denominada en la presente descripción hebra pasajera) y una hebra antisentido (también denominada en la presente descripción hebra guía). En algunas modalidades, la hebra sentido y la hebra antisentido son hebras separadas y no están unidas covalentemente. En algunas modalidades, la hebra sentido y la hebra antisentido están unidas covalentemente. En algunas modalidades, la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido, o una porción de estas, se unen entre sí de manera complementaria (por ejemplo, por apareamiento de bases Watson-Crick).

En algunas modalidades, la hebra sentido tiene una primera región (R1) y una segunda región (R2), en donde R2 comprende una primera subregión (S1), un tetralazo (L) o trilazo (triL) y una segunda

subregión (S2), en donde L o triL se ubican entre S1 y S2, y en donde S1 y S2 forman un segundo híbrido (D2). D2 puede tener varias longitudes. En algunas modalidades, D2 es de aproximadamente 1-6 pb de longitud. En algunas modalidades, D2 es de 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5, o 4-5 pb de longitud. En algunas modalidades, D2 es de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 pb de longitud. En algunas modalidades, D2 es de 6 pb de longitud.

En algunas modalidades, R1 de la hebra sentido y la hebra antisentido forman un primer híbrido (D1). En algunas modalidades, D1 es de al menos aproximadamente 15 (por ejemplo, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, D1 está en el intervalo de aproximadamente 12 a 30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, de 12 a 27, de 15 a 22, de 18 a 22, de 18 a 25, de 18 a 27, de 18 a 30, o de 21 a 30 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, D1 es de al menos 12 nucleótidos de longitud (por ejemplo, al menos 12, al menos 15, al menos 20, al menos 25 o al menos 30 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, D1 es de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, D1 es de 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, D1 que comprende la hebra sentido y la hebra antisentido no abarca la longitud total de la hebra sentido y/o la hebra antisentido. En algunas modalidades, D1 que comprende la hebra sentido y la hebra antisentido abarca toda la longitud de la hebra sentido o la hebra antisentido o ambas. En determinadas modalidades, D1 que comprende la hebra sentido y la hebra antisentido abarca toda la longitud tanto de la hebra sentido como de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de SEQ ID NO: 1512-1515.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856 o 1519-1552 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944 como se dispone en las Tablas 3 y 4.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;
(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;
(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;
(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;
(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;
(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) (xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente.

En algunas modalidades, la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 786 y la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 874.

En algunas modalidades, la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 787 y la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 875.

En algunas modalidades, la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1537 y la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 929.

En algunas modalidades, la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 813 y la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 901.

Se apreciará que, en algunas modalidades, se puede hacer referencia a las secuencias presentadas en el Listado de secuencias al describir la estructura de un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido ARNibc) u otro ácido nucleico. En tales modalidades, el oligonucleótido real u otro ácido nucleico puede tener uno o más nucleótidos alternativos (por ejemplo, una contraparte de ARN de un nucleótido de ADN o una contraparte de ADN de un nucleótido de ARN) y/o uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces internucleotídicos modificados y/o una o más modificaciones cuando se compara con la secuencia especificada conservando propiedades complementarias esencialmente iguales o similares a las de la secuencia especificada.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido de 25 nucleótidos y una hebra antisentido de 27 nucleótidos que, cuando actúa sobre una enzima Dicer, da como resultado una hebra antisentido que se incorpora al RISC maduro. En algunas modalidades, la hebra sentido de 25 nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, la hebra antisentido de 27 nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido tiene más de 27 nucleótidos (por ejemplo, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido tiene más de 25 nucleótidos (por ejemplo, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 769-856, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 27 nucleótidos (por ejemplo, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 nucleótidos).). En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos

que se selecciona de las SEQ ID NO: 1519-1552, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 27 nucleótidos (por ejemplo, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 769-856, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 25 nucleótidos (por ejemplo, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos).

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) tienen un extremo 5' que es termodinámicamente menos estable en comparación con el otro extremo 5'. En algunas modalidades, se proporciona un oligonucleótido asimétrico que incluye un extremo romo en el extremo 3′ de una hebra sentido y un saliente 3′ en el extremo 3′ de una hebra antisentido. En algunas modalidades, el saliente 3′ en la hebra antisentido es de aproximadamente 1-8 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un saliente que comprende dos (2) nucleótidos en el extremo 3′ de la hebra antisentido (guía). Sin embargo, son posibles otros salientes. En algunas modalidades, un saliente es un saliente 3′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 6, de 2 a 5, de 2 a 4, de 2 a 3, de 3 a 6, de 3 a 5, de 3 a 4, de 4 a 6, de 4 a 5, de 5 a 6 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 nucleótidos. Sin embargo, en algunas modalidades, el saliente es un saliente 5′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 6, de 2 a 5, de 2 a 4, de 2 a 3, de 3 a 6, de 3 a 5, de 3 a 4, de 4 a 6, de 4 a 5, de 5 a 6 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y un saliente 5′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y un saliente 5′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 769-856, en donde el oligonucleótido comprende un saliente 5′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1519-1552, en donde el oligonucleótido comprende un saliente 5′ que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En

algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde el oligonucleótido comprende un saliente 5' que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 769-856 y una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde el oligonucleótido comprende un saliente 5' que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1519-1552 y una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde el oligonucleótido comprende un saliente 5' que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos.

En algunas modalidades, se modifican dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de una hebra antisentido. En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de la hebra antisentido son complementarios con el ARNm diana (por ejemplo, ARNm de NR1H3). En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de la hebra antisentido no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la hebra antisentido de un oligonucleótido en la presente descripción no están apareados. En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la hebra antisentido de un oligonucleótido en la presente descripción comprenden un GG no apareado. En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3′ de una hebra antisentido de un oligonucleótido en la presente descripción no son complementarios al ARNm diana. En algunas modalidades, dos (2) nucleótidos terminales en cada extremo 3′ de un oligonucleótido son GG. En algunas modalidades, uno o ambos de los dos (2) nucleótidos GG terminales en cada extremo 3′ de un oligonucleótido en la presente descripción no es complementario con el ARNm diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, en donde los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la hebra antisentido del oligonucleótido en la presente descripción comprende un GG no apareado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, en donde los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la hebra antisentido del oligonucleótido en la presente descripción comprende un GG no apareado. En

algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de la hebra antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 769-856 y una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de la hebra antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1519-1552 y una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944, en donde los dos (2) nucleótidos terminales en el extremo 3' de la hebra antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado.

En algunas modalidades, existe uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) errores de apareamiento entre una hebra sentido y antisentido que comprende un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi). Si existe más de un error de apareamiento entre una hebra sentido y antisentido, pueden ubicarse consecutivamente (por ejemplo, 2, 3 o más seguidos), o intercalados en toda la región de complementariedad. En algunas modalidades, el extremo 3′ de la hebra sentido comprende uno o más errores de apareamiento. En algunas modalidades, se incorporan dos (2) errores de apareamiento en el extremo 3' de la hebra sentido. En algunas modalidades, los errores de apareamiento de bases o la desestabilización de segmentos en el extremo 3′ de la hebra sentido de un oligonucleótido en la presente descripción mejoran o aumentan la potencia del oligonucleótido. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido en la presente descripción comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;

(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde existe uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) errores de apareamiento entre las hebras sentido y antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde existe uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) error(es) de apareamiento entre las hebras sentido y antisentido.

Hebras antisentido

En algunas modalidades, una hebra antisentido de un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se denomina "hebra guía". Por ejemplo, una hebra antisentido que interactúa con el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) y se une a una proteína Argonauta tal como Ago2, o interactúa o se une a uno o más factores similares, y dirige el

silenciamiento de un gen diana, como la hebra antisentido se denomina hebra guía. En algunas modalidades, una hebra sentido que comprende una región de complementariedad a una hebra guía se denomina en la presente descripción “hebra pasajera”.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra antisentido de hasta aproximadamente 50 nucleótidos de longitud (por ejemplo, hasta 50, hasta 40, hasta 35, hasta 30, hasta 27, hasta 25, hasta 21, hasta 19, hasta 17, o hasta 12 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una hebra antisentido de al menos aproximadamente 12 nucleótidos de longitud (por ejemplo, al menos 12, al menos 15, al menos 19, al menos 21, al menos 22, al menos 25, al menos 27, al menos 30, al menos 35, o al menos 38 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una hebra antisentido en un intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 40 (por ejemplo, 12 a 40, 12 a 36, 12 a 32, 12 a 28, 15 a 40, 15 a 36, 15 a 32, 15 a 28, 17 a 22, 17 a 25, 19 a 27, 19 a 30, 20 a 40, 22 a 40, 25 a 40, o 32 a 40) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, una hebra antisentido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente descripción es de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una hebra antisentido de 22 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para dirigirse a NR1H3 comprende una hebra antisentido que comprende o consiste de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse a NR1H3 comprende una hebra antisentido que comprende o consiste de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 857-944. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos

22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 857-944. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse a NR1H3 comprende una hebra antisentido que comprende o consiste de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 874, 875, 929 y 901. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 874, 875, 929 y 901.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1512-1515.

Hebras sentido

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido compuesta por al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido compuesta por al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se

establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1519-1552. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido compuesta por al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido compuesta por al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1519-1552. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 786, 787, 1537 y 813. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido que comprende al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 786, 787, 1537, y 813. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción para dirigirse al ARNm de NR1H3 e inhibir la expresión de NR1H3 comprende una secuencia de la hebra sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO:1409, 1509, 1510 y 1511. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción tiene una hebra sentido que comprende al menos aproximadamente 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 y 1511.

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido (o hebra pasajera) de hasta aproximadamente 50 nucleótidos de longitud (por ejemplo, hasta 50, hasta 40, hasta 36, hasta 30, hasta 27, hasta 25, hasta 21, hasta 19, hasta 17, o hasta 12 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido de al menos aproximadamente 12 nucleótidos de longitud (por ejemplo, al menos 12, al menos 15, al menos 19, al menos 21, al menos 25, al menos 27, al menos 30, al menos 36, o al menos 38 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción

comprende una hebra sentido en un intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 50 (por ejemplo, 12 a 50, 12 a 40, 12 a 36, 12 a 32, 12 a 28, 15 a 40, 15 a 36, 15 a 32, 15 a 28, 17 a 21, 17 a 25, 19 a 27, 19 a 30, 20 a 40, 22 a 40, 25 a 40, o 32 a 40) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido de 15 a 50 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido de 18 a 36 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido de 36 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que comprende una estructura de tallo y lazo en el extremo 3′ de la hebra sentido. En algunas modalidades, la estructura de tallo y lazo está formada por apareamiento de bases intracatenario. En algunas modalidades, una hebra sentido comprende una estructura de tallo y lazo en su extremo 5′. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 3 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 4 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 5 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 6 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 7 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 8 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 9 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 10 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 11 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 12 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 13 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el tallo de la estructura de tallo y lazo comprende un híbrido de 14 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un tallo-lazo proporciona la protección del oligonucleótido contra la degradación (por ejemplo, degradación enzimática), facilita o mejora el direccionamiento y/o el suministro a una célula, tejido u órgano diana (por ejemplo, el hígado), o ambos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el lazo de un tallo-lazo se compone de nucleótidos que comprenden una o más modificaciones que facilitan, mejoran o aumentan el direccionamiento a un ARNm diana (por ejemplo, un ARNm de NR1H3), la inhibición de la expresión del gen diana (por ejemplo, la expresión de NR1H3), y/o el suministro, la captación y/o la penetración en una célula, tejido u órgano diana (por ejemplo, el hígado), o una combinación de estos. En algunas modalidades, el tallo-lazo en sí o la(s) modificación(es) del tallo-lazo no afectan o no afectan sustancialmente la actividad de inhibición de la expresión génica inherente del oligonucleótido, pero facilitan, mejoran o aumentan la estabilidad (por ejemplo, proporciona protección contra la degradación) y/o el suministro, la captación y/o la penetración del oligonucleótido a una célula, tejido u órgano diana (por ejemplo, el hígado). En determinadas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario de nucleótidos unidos entre S1 y S2 de aproximadamente 10 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el lazo (L) es de 3 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 4 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 5 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 6 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 7 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 8 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 9 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el lazo (L) es de 10 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, el tetralazo comprende la secuencia 5’-GAAA-3’. En algunas modalidades, el tallo-lazo comprende la secuencia 5’-GCAGCCGAAAGGCUGC-3’ (SEQ ID NO: 1121).

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario entre S1 y S2 de hasta aproximadamente 10 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 nucleótidos de longitud). En algunas

modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario entre S1 y S2 de hasta aproximadamente 10 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario entre S1 y S2 de 4 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario entre S1 y S2 de 4 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y el oligonucleótido comprende una hebra sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3′) un tallo-lazo establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario con S2, y en el que L forma un lazo monocatenario entre S1 y S2 de 4 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un lazo (L) de un tallo-lazo que tiene la estructura S1-L-S2 como se describe en la presente descripción es un trilazo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y un trilazo. En algunas modalidades, el trilazo comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos (por ejemplo, ligandos de suministro) y sus combinaciones. En algunas modalidades, un lazo (L) de un tallo-lazo que tiene la estructura S1-L-S2 como se describe en la presente descripción es un trilazo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una

secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511 y un trilazo. En algunas modalidades, el trilazo comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos (por ejemplo, ligandos de suministro) y sus combinaciones.

En algunas modalidades, un lazo (L) de un tallo-lazo que tiene la estructura S1-L-S2 como se describió anteriormente es un tetralazo. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y un tetralazo. En algunas modalidades, el tetralazo comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos (por ejemplo, ligandos de suministro) y sus combinaciones. En algunas modalidades, un lazo (L) de un tallo-lazo que tiene la estructura S1-L-S2 como se describió anteriormente es un tetralazo. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511 y un tetralazo. En algunas modalidades, el tetralazo comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos (por ejemplo, ligandos de suministro) y sus combinaciones.

Longitud de híbridos

En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de al menos 12 (por ejemplo, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido está en el intervalo de 12-30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30, o 21 a 30 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 12 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 13 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 14 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 15 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 16 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 17 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 18

nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 26 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 27 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 28 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 29 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido es de 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido no abarca toda la longitud de la hebra sentido y/o la hebra antisentido. En algunas modalidades, un híbrido entre una hebra sentido y antisentido abarca toda la longitud de las hebras sentido o antisentido. En algunas modalidades, un híbrido entre una hebra sentido y antisentido abarca toda la longitud tanto de la hebra sentido como de la hebra antisentido. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido está en el intervalo de 12-30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30, o 21 a 30 nucleótidos de longitud)

En algunas modalidades, un híbrido entre una hebra sentido y antisentido abarca toda la longitud tanto de la hebra sentido como de la hebra antisentido. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde un híbrido formado entre una hebra sentido y antisentido está en el intervalo de 12-30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30, o 21 a 30 nucleótidos de longitud)

Extremos terminales de los oligonucleótidos

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde los extremos terminales de una o ambas hebras comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende hebras sentido y antisentido que son hebras

separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde los extremos terminales de una o ambas hebras comprenden un saliente que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el uno o más nucleótidos que comprenden el saliente son nucleótidos no apareados. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde los extremos terminales 3' de la hebra sentido y los extremos terminales 5' de la hebra antisentido comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde los extremos terminales 5' de la hebra sentido y los extremos terminales 3' de la hebra antisentido comprenden un extremo romo.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde el extremo terminal 3' de una o ambas hebras comprende un saliente 3' que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido comprende un saliente 3' que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3' que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde tanto la hebra sentido como la hebra antisentido comprenden un saliente 3' que comprende uno o más nucleótidos.

En algunas modalidades, el saliente 3' es de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el saliente 3' es de aproximadamente uno (1) a diecinueve (19), uno (1) a dieciocho (18), uno (1) a diecisiete (17), uno (1) a dieciséis (16), uno (1) a quince (15), uno (1) a catorce (14), uno (1) a trece (13), uno (1) a doce (12), uno (1) a once (11), uno (1) a diez (10), uno (1) a nueve (9), uno (1) a ocho (8), uno (1) a siete (7), uno (1) a seis (6), uno (1) a cinco (5), uno (1) a cuatro (4), uno (1) a tres (3), o aproximadamente uno (1) a dos (2) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' es de (1) nucleótido de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' es de dos (2) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' es de tres (3) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' es de cuatro (4) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' es de cinco (5)

nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de seis (6) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de siete (7) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de ocho (8) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de nueve (9) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de diez (10) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de once (11) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de doce (12) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de trece (13) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de catorce (14) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de quince (15) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de dieciséis (16) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de diecisiete (17) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de dieciocho (18) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de diecinueve (19) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3’ es de veinte (20) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3', en donde las hebras sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

y en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3' de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' es de dos (2) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3', en donde las hebras sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,
(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

y en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3' de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' es de dos (2) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde el extremo 5’ terminal de una o ambas hebras comprende un saliente 5’ que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido comprende un saliente 5’ que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 5’ que comprende uno o más nucleótidos. En

algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde tanto la hebra sentido como la hebra antisentido comprenden un saliente 5’ que comprende uno o más nucleótidos.

En algunas modalidades, el saliente 5’ es de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el saliente 5’ es de aproximadamente uno (1) a diecinueve (19), uno (1) a dieciocho (18), uno (1) a diecisiete (17), uno (1) a dieciséis (16), uno (1) a quince (15), uno (1) a catorce (14), uno (1) a trece (13), uno (1) a doce (12), uno (1) a once (11), uno (1) a diez (10), uno (1) a nueve (9), uno (1) a ocho (8), uno (1) a siete (7), uno (1) a seis (6), uno (1) a cinco (5), uno (1) a cuatro (4), uno (1) a tres (3), o aproximadamente uno (1) a dos (2) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de (1) nucleótido de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de dos (2) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de tres (3) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de cuatro (4) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de cinco (5) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de seis (6) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de siete (7) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de ocho (8) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de nueve (9) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de diez (10) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de once (11) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de doce (12) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de trece (13) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de catorce (14) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de quince (15) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de dieciséis (16) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de diecisiete (17) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de dieciocho (18) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de diecinueve (19) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 5’ es de veinte (20) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 5', en donde las hebras sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;
(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;
(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;
(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;
(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;
(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;
(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;
(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;
(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;
(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;
(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;
(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;
(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;
(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;
(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;
(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;
(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;
(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;
(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;
(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;
(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;
(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;
(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;
(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

y en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3' de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' es de dos (2) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 5', en donde las hebras sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

y en donde la hebra antisentido comprende un saliente 5' de aproximadamente uno (1) a veinte (20) nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 5' es de dos (2) nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, se modifican uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) nucleótidos que comprenden el extremo 3’ terminal o el extremo 5’ terminal de una hebra sentido y/o antisentido. Por ejemplo, en algunas modalidades, se modifican uno o dos nucleótidos terminales del extremo terminal 3' de la hebra antisentido. En algunas modalidades, se modifica el último nucleótido en el extremo terminal 3' de una hebra antisentido, por ejemplo, comprende la modificación 2', por ejemplo, un 2'-O-metoxietilo. En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7, 12-27 y 31-36 modificado con 2’OMe. En algunas modalidades, el último o los dos últimos nucleótidos terminales en el extremo terminal 3’ de una hebra antisentido son complementarios con la diana. En algunas modalidades, el último o los dos últimos nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido no son complementarios con la diana.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito Aquí en (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde el extremo terminal 3’ de la hebra sentido comprende un tallo-lazo descrito en la presente descripción (ver la figura 1A) y el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido comprende un saliente 3’ descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una estructura de tetralazo con mella descrita en la presente descripción (ver la figura 1A), en donde el extremo terminal 3’ de la hebra sentido comprende un tallo-lazo, en donde el lazo es un tetralazo descrito en la presente descripción, y en donde el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido comprende un saliente 3’ descrito en la presente descripción (ver la figura 1A). En algunas modalidades, el saliente 3’ es de dos (2) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, los dos (2) nucleótidos que comprenden el saliente 3’ comprenden nucleobases de guanina (G). Típicamente, uno o ambos nucleótidos que comprenden el saliente 3’ de la hebra antisentido no son complementarios con el ARNm diana.

Modificaciones de los oligonucleótidos

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se describe en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una modificación. Los oligonucleótidos (por ejemplo, los oligonucleótidos de ARNi) se pueden modificar de varias maneras para mejorar o controlar la especificidad, la estabilidad, el suministro, la biodisponibilidad, la resistencia a la degradación de nucleasas, la inmunogenicidad, las propiedades de apareamiento de bases, la distribución del ARN y la captación celular y otras características relevantes para el uso terapéutico o de investigación.

En algunas modalidades, la modificación es un azúcar modificado. En algunas modalidades, la modificación es un grupo fosfato en el extremo 5' terminal. En algunas modalidades, la modificación es un enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, la modificación es una base modificada. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción puede comprender cualquiera de las modificaciones descritas en la presente descripción o cualquiera de sus combinaciones. Por ejemplo, en algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo 5', al menos un enlace internucleotídico modificado y al menos una base modificada. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo terminal 5', al menos un enlace internucleotídico modificado y al menos una base modificada.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo terminal 5', al menos un enlace internucleotídico modificado y al menos una base modificada. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo terminal 5', al menos un enlace internucleotídico modificado y al menos una base modificada.

La cantidad de modificaciones en un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) y la posición de esas modificaciones del nucleótido pueden influir en las propiedades de un oligonucleótido. Por ejemplo, los oligonucleótidos se pueden suministrar *in vivo* al conjugarlos o incluirlos en una nanopartícula lipídica (LNP) o un portador similar. Sin embargo, cuando un oligonucleótido no está protegido por una LNP o un portador similar, puede ser ventajoso modificar al menos algunos de los nucleótidos. En consecuencia, en algunas modalidades, se modifican todos o sustancialmente todos los nucleótidos de un oligonucleótido. En algunas modalidades, se modifican más de la mitad de los nucleótidos. En algunas modalidades, se modifican menos de la mitad de los

nucleótidos. En algunas modalidades, el resto de azúcar de todos los nucleótidos que comprenden el oligonucleótido se modifica en la posición 2'. Las modificaciones pueden ser reversibles o irreversibles. En algunas modalidades, un oligonucleótido como se describe en la presente descripción tiene una cantidad y tipo de nucleótidos modificados suficientes para provocar las características deseadas (por ejemplo, protección contra la degradación enzimática, capacidad para dirigirse a una célula deseada después de la administración *in vivo* y/o estabilidad termodinámica).

Modificaciones del azúcar

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un azúcar modificado. En algunas modalidades, un azúcar modificado (también denominado en la presente descripción un análogo de azúcar) incluye un resto de desoxirribosa o ribosa modificado en el que, por ejemplo, se producen una o más modificaciones en la posición del carbono 2′, 3′, 4′ y/o 5′ del azúcar. En algunas modalidades, un azúcar modificado también puede incluir estructuras de carbono alternativas no naturales, como las presentes en los ácidos nucleicos bloqueados ("LNA"; ver, por ejemplo, Koshkin y otros Tetrahedon (1998); 54: 3607-30), ácidos nucleicos desbloqueados ("UNA"; ver, por ejemplo, Snead y otros Mol. Ther-Nucl. Acids (2013); 2: e103) y ácidos nucleicos con puentes ("BNA"; ver, por ejemplo, Imanishi y Obika Chem. Commun. (Camb) (2002); 21: 1653-59).

En algunas modalidades, una modificación nucleotídica en un azúcar comprende una modificación en 2′. En algunas modalidades, una modificación en 2′ puede ser 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-flúor (2′-F), 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) o ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA). En algunas modalidades, la modificación es 2′-F, 2′-OMe o 2′-MOE. En algunas modalidades, una modificación en un azúcar comprende una modificación del anillo de azúcar, que puede comprender la modificación de uno o más carbonos del anillo de azúcar. Por ejemplo, una modificación de un azúcar de un nucleótido puede comprender un oxígeno 2′ de un azúcar enlazado a un carbono 1′ o carbono 4′ del azúcar, o un oxígeno 2′ enlazado a un carbono 1′ o carbono 4′ mediante un puente etileno o metileno. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene un azúcar acíclico que carece de un enlace de carbono 2′ a carbono 3′. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene un grupo tiol, por ejemplo, en la posición 4′ del azúcar.

En algunas modalidades, un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) descrito en la presente descripción comprende al menos aproximadamente 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30,

al menos 35, al menos 40, al menos 45, al menos 50, al menos 55, al menos 60, o más). En algunas modalidades, la hebra sentido del oligonucleótido comprende al menos aproximadamente 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 35 o más). En algunas modalidades, la hebra antisentido del oligonucleótido comprende al menos aproximadamente 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20 o más).

En algunas modalidades, se modifican todos los nucleótidos de la hebra sentido del oligonucleótido. En algunas modalidades, se modifican todos los nucleótidos de la hebra antisentido del oligonucleótido. En algunas modalidades, todos los nucleótidos del oligonucleótido (es decir, tanto la hebra sentido como la hebra antisentido). En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende una modificación en 2' (por ejemplo, un 2′-F o 2′-OMe, 2′-MOE y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico).

En algunas modalidades, la descripción proporciona oligonucleótidos que tienen diferentes patrones de modificación. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene un patrón de modificación como se establece en los Ejemplos y el Listado de secuencias y una hebra antisentido que tiene un patrón de modificación como se establece en los Ejemplos y el Listado de secuencias.

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se describe en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra antisentido que tiene nucleótidos que están modificados con 2'-F. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende nucleótidos que están modificados con 2'-F y 2'-OMe. En algunas modalidades, un oligonucleótido que se describe en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene nucleótidos que están modificados con 2'-F. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende una hebra sentido que comprende nucleótidos que están modificados con 2'-F y 2'-OMe.

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende una hebra sentido con aproximadamente 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, o 15 % de los nucleótidos de la hebra sentido que comprende una modificación 2’-flúor. En algunas modalidades, aproximadamente el 11 % de los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación 2-flúor. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende una hebra antisentido con aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido que comprenden una modificación 2’-

flúor. En algunas modalidades, aproximadamente el 32 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-flúor. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene aproximadamente 15-25 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % o 25 % de sus nucleótidos que comprenden una modificación 2'-flúor. En algunas modalidades, aproximadamente el 19 % de los nucleótidos en el oligonucleótido ARNbci comprenden una modificación 2'-flúor.

En algunas modalidades, una o más de las posiciones 8, 9, 10, u 11 de la hebra sentido se modifica con un grupo 2′-F. En algunas modalidades, una o más de las posiciones 3, 8, 9, 10, 12, 13, y 17 de la hebra sentido se modifica con un grupo 2′-F. En algunas modalidades, una o más de las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, y 14 de la hebra antisentido se modifica con un grupo 2′-F. En algunas modalidades, una o más de las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16, y 19 se modifican con un grupo 2′-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-20 en la hebra sentido se modifica con un 2′-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7, 12-27, y 31-36 en la hebra sentido se modifica con un 2′-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 6, 9, 11-13, 15, 17, 18, y 20-22 en la hebra sentido se modifica con un 2′-OMe.

En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde una o más de las posiciones 8, 9, 10 u 11 de la hebra sentido se modifica con un grupo 2'-F.

En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y;

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde una o más de las posiciones 8, 9, 10, u 11 de la hebra sentido se modifica con un grupo 2′-F.

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 5 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2’-O-metilo (2′-OMe), 2’-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2’-desoxi-2’-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 5 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-

aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 4, 5 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las

posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 5, 7, 10 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O -NMA), y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16, y 19 de la hebra antisentido modificado con 2′-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2′-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con 2′-F.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con 2′-OMe.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2’-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 8-11 modificado con 2′-F. En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 3, 8, 9, 10, 12, 13 y 17 modificado con 2′-F. En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 modificado con 2’OMe. En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 de la hebra sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2' -O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2'-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2 ′-FANA). En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-2, 4-7, 11, 14-16, y 18-20 modificado con 2’OMe. En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-2, 4-7, 11, 14-16, y 18-20 de la hebra sentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2’-aminoetilo (EA), 2′-

O-metilo (2′-OMe), 2 ′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35, o posición 36 modificado con 2′-F.

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificado con 2′-OMe.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2′-O-propargilo, 2′-O-propilamina, 2′-amino, 2′-etilo, 2’-aminoetilo (EA), 2′-O-metilo (2′-OMe), 2′-O-metoxietilo (2′-MOE), 2′-O-[2 -(metilamino)-2-oxoetilo] (2′-O-NMA) y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2′-FANA).

Fosfato en el extremo 5’ terminal

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra antisentido comprende un fosfato en el extremo 5’ terminal. En algunas modalidades, los grupos fosfato del extremo terminal 5′ de un oligonucleótido de ARNi mejoran la interacción con Ago2. Sin embargo, los oligonucleótidos que comprenden un grupo fosfato 5′ pueden ser susceptibles a la

degradación por fosfatasas u otras enzimas, que pueden limitar su rendimiento y/o biodisponibilidad in vivo. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción incluye análogos de fosfatos en 5' que son resistentes a dicha degradación. En algunas modalidades, el análogo de fosfato es oximetilfosfonato, vinilfosfonato o malonilfosfonato, o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el extremo terminal 5′ de una hebra de oligonucleótido se une a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y estéricas de un grupo fosfato 5′ natural ("imitador de fosfato"). En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un fosfato terminal 5’, opcionalmente un análogo de fosfato terminal 5’.

En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

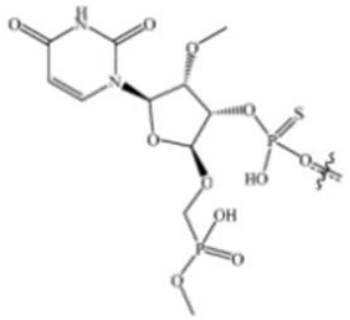
(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un fosfato terminal 5’, opcionalmente un análogo de fosfato terminal 5’.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) tiene un análogo de fosfato en una posición de carbono 4′ del azúcar (denominado “análogo de fosfato 4′”). Ver, por ejemplo, publicación de solicitud de patente internacional núm. WO 2018/045317. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende un análogo de 4'-fosfato en un nucleótido del extremo terminal 5′. En algunas modalidades, un análogo de fosfato es un oximetilfosfonato, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo se une al resto de azúcar (por ejemplo, en su carbono 4') o análogo de este. En otras modalidades, un análogo de 4'-fosfato es un tiometilfosfonato o un aminometilfosfonato, en el que el átomo de azufre del grupo tiometilo o el átomo de nitrógeno del grupo aminometilo se une al carbono 4' del resto de azúcar o análogo de este. En determinadas modalidades, un análogo de 4'-fosfato es un oximetilfosfonato. En algunas modalidades, un oximetilfosfonato se representa mediante la fórmula $–O–CH_2–PO(OH)_2$, $–O–CH_2–PO(OR)_2$, o $-O-CH_2-PO(OH)(R)$, en el que R se selecciona independientemente de -H, $-CH_3$, un grupo alquilo, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCOC(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ o un grupo protector. En determinadas modalidades, el grupo alquilo es $-CH_2CH_3$. Más típicamente, R se selecciona independientemente de H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En alguna modalidad, R es $-CH_3$. En algunas modalidades, el análogo de fosfato 4’ es 5’-metoxifosfonato-4’-oxi.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción comprende una hebra antisentido que comprende un análogo de 4′-fosfato en el nucleótido del extremo terminal 5′, en donde el nucleótido del extremo terminal 5’ comprende la siguiente estructura (fórmula química 1):



fosforotioato de 5'-metoxifosfonato-4'-oxi-2'-O-metiluridina[MeFosfonato-4O-mUs]

Enlace internucleotídico modificado

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, las modificaciones o sustituciones de fosfato dan como resultado un oligonucleótido que comprende al menos aproximadamente 1 (por ejemplo, al menos 1, al menos 2, al menos 3, o al menos 5) enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 (por ejemplo, 1 a 10, 2 a 8, 4 a 6, 3 a 10, 5 a 10, 1 a 5, 1 a 3, o 1 a 2) enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 enlaces internucleotídicos modificados.

Un enlace internucleotídico modificado puede ser un enlace fosforoditioato, un enlace fosforotioato, un enlace fosfotriéster, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionalquilfosfotriéster, un enlace fosforamidito, un enlace fosfonato o un enlace boranofosfato. En algunas modalidades, al menos un enlace internucleotídico modificado de cualquiera de los oligonucleótidos como se describe en la presente descripción es un enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) tiene un enlace fosforotioato entre una o más de las posiciones 1 y 2 de la hebra sentido, posiciones 1 y 2 de la hebra antisentido, posiciones 2 y 3 de la hebra antisentido, posiciones 3 y 4 de la hebra antisentido, posiciones 20 y 21 de la hebra antisentido, y las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en la presente descripción tiene un enlace fosforotioato entre cada una de las posiciones 1 y 2 de la hebra sentido, posiciones 1 y 2 de la hebra antisentido, posiciones 2 y 3 de la hebra antisentido, posiciones 20 y 21 de la hebra antisentido, y las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido. En algunas modalidades, las

hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;
(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;
(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;
(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;
(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;
(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;
(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) (ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) (xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;
(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;
(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;
(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;
(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;
(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;
(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;
(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;
(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;
(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;
(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;
(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;
(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;
(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;
(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;
(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;
(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;
(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado.

En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en la presente descripción tiene un enlace fosforotioato entre cada una de las posiciones 1 y 2 de la hebra sentido, posiciones 1 y 2 de la hebra antisentido, posiciones 2 y 3 de la hebra antisentido, posiciones 20 y 21 de la hebra antisentido, y las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido

de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y;

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado.

Modificaciones de bases

En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una o más nucleobases modificadas. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas (también denominadas en la presente descripción como análogos de bases) se unen en la posición 1' de un resto de azúcar del nucleótido. En determinadas modalidades, una nucleobase modificada es una base nitrogenada. En algunas modalidades, una nucleobase modificada no contiene un átomo de nitrógeno. Ver, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2008/0274462. En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende una base universal. En algunas modalidades, un nucleótido modificado no contiene una nucleobase (sin base). En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;

(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;

(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;

(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;

(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;

(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;

(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende una base universal. En algunas modalidades, un nucleótido modificado no contiene una nucleobase (sin base). En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

En algunas modalidades, una base universal es un resto heterocíclico ubicado en la posición 1 'de un resto de azúcar del nucleótido en un nucleótido modificado, o la posición equivalente en una sustitución del resto de azúcar del nucleótido, que, cuando está presente en un híbrido, se puede ubicar opuesto a más de un tipo de base sin alterar sustancialmente la estructura del híbrido. En algunas modalidades, en comparación con un ácido nucleico monocatenario de referencia (por ejemplo, un oligonucleótido) que es totalmente complementario a un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARNm de NR1H3), un ácido nucleico monocatenario que contiene una base universal forma un híbrido con el ácido nucleico diana que tiene una T_m más baja que un híbrido formado con el ácido nucleico complementario. En algunas modalidades, cuando se compara con un ácido nucleico monocatenario de referencia en el que la base universal ha sido reemplazada por una base para generar un único error de apareamiento, el ácido nucleico monocatenario que contiene la base

universal forma un híbrido con el ácido nucleico diana que tiene una T_m más alta que un híbrido formado con el ácido nucleico que comprende la base desapareada.

Los ejemplos no limitantes de nucleótidos de unión universal incluyen, pero sin limitarse a, inosina, 1-β-D-ribofuranosil-5-nitroindol y/o 1-β-D-ribofuranosil-3-nitropirrol (ver, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2007/0254362; Van Aerschot y otros Nucleic Acids Res. (1995); ,23: 4363-4370; Loakes y otros Nucleic Acids Res. (1995); 23: 2361-66; y, Loakes y Brown Nucleic Acids Res. (1994); 22: 4039-43).

Ligandos de direccionamiento

En algunas modalidades, es conveniente dirigir un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) a una o más células o tipo de células, tejidos, órganos o regiones o compartimentos anatómicos. Tal estrategia puede ayudar a evitar efectos indeseables y/o evitar la pérdida indebida del oligonucleótido en células, tejidos, órganos o regiones o compartimentos anatómicos que no se beneficiarían del oligonucleótido o sus efectos (por ejemplo, inhibición o reducción de la expresión de NR1H3). En consecuencia, en algunas modalidades, los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) se modifican para facilitar el direccionamiento y/o el suministro a las células o tipos de células, tejidos, órganos o regiones o compartimentos anatómicos particulares (por ejemplo, para facilitar el suministro del oligonucleótido al hígado). En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más nucleótidos) conjugados con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;
(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;
(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;
(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;
(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más nucleótidos) conjugados con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y;
(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, péptido, polipéptido, proteína o parte de una proteína (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo), o lípido. En determinadas modalidades, el ligando de direccionamiento es un carbohidrato que comprende al menos un resto GalNAc.

En algunas modalidades, 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6) nucleótidos de un oligonucleótido que se proporcionan en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se conjugan cada uno con un ligando de direccionamiento separado (por ejemplo, un resto GalNAc). En

algunas modalidades, de 2 a 4 nucleótidos de un oligonucleótido se conjugan cada uno con un ligando de direccionamiento diferente. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con 2 a 4 nucleótidos en cualquiera de los extremos de la hebra sentido o antisentido (por ejemplo, los ligandos de direccionamiento se conjugan con un saliente o extensión de 2 a 4 nucleótidos en el extremo terminal 5′ o 3′ de la hebra sentido o antisentido) de manera que los ligandos de direccionamiento se asemejan a las cerdas de un cepillo de dientes y el oligonucleótido se parece a un cepillo de dientes. Por ejemplo, un oligonucleótido puede comprender un tallo-lazo en el extremo terminal 5' o 3' de la hebra sentido y 1, 2, 3, o 4 nucleótidos del lazo del tallo pueden conjugarse individualmente con un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona por la descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un tallo-lazo en el extremo 3′ terminal de la hebra sentido, en donde el lazo del tallo-lazo comprende un trilazo o un tetralazo, y en donde los 3 o 4 nucleótidos que comprenden el trilazo o tetralazo, respectivamente, se conjugan individualmente a un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, un oligonucleótido que se proporciona por la descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un tallo-lazo en el extremo terminal 3′ de la hebra sentido, en donde el lazo del tallo-lazo comprende un tetralazo, y en donde 3 nucleótidos del tetralazo se conjugan individualmente con un ligando de direccionamiento.

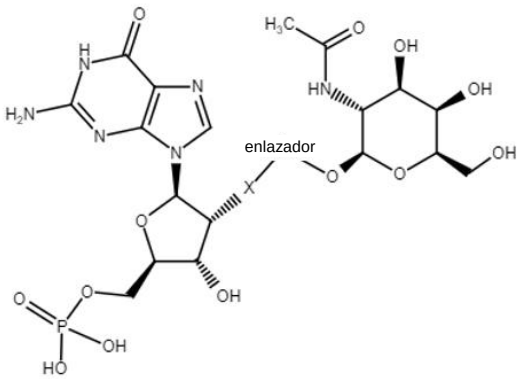
GalNAc es un ligando de carbohidrato de alta afinidad por el receptor de asialoglicoproteína (ASGPR), que se expresa principalmente en la superficie de los hepatocitos y tiene un papel importante en la unión, internalización y eliminación subsecuente de glicoproteínas circulantes que contienen residuos terminales de galactosa o GalNAc (asialoglicoproteínas). La conjugación (directa o indirecta) de restos GalNAc con los oligonucleótidos en la presente descripción puede usarse para dirigir estos oligonucleótidos al ASGPR expresado en las células. En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se conjuga con al menos uno o más restos GalNAc, en donde los restos GalNAc dirigen el oligonucleótido a un ASGPR expresado en células hepáticas humanas (por ejemplo, hepatocitos humanos). En algunas modalidades, el resto GalNAc dirige el oligonucleótido al hígado.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se conjuga directa o indirectamente con un resto GalNAc monovalente. En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga directa o indirectamente con más de un GalNAc monovalente (es decir, se conjuga con 2, 3, o 4 restos GalNAc monovalentes y típicamente se conjuga con 3 o 4 restos GalNAc monovalentes). En algunas modalidades, un oligonucleótido se

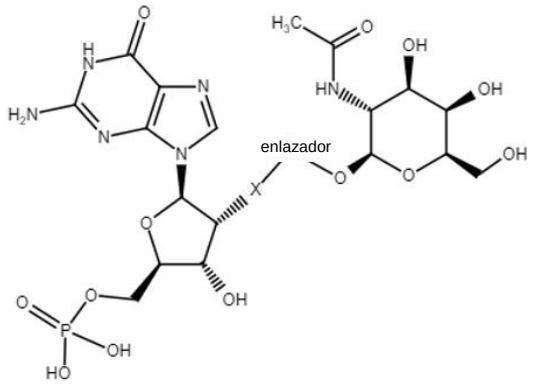
conjuga con uno o más restos GalNAc bivalentes, GalNAc trivalentes, o GalNAc tetravalentes. En algunas modalidades, un resto GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga a un oligonucleótido mediante un enlazador ramificado. En algunas modalidades, un resto GalNAc monovalente se conjuga a un primer nucleótido y un resto GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga a un segundo nucleótido mediante un enlazador ramificado.

En algunas modalidades, uno (1) o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6) nucleótidos de un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se conjugan cada uno con un resto GalNAc. En algunas modalidades, cada uno de dos (2) a cuatro (4) nucleótidos de un tetralazo se conjuga con un resto GalNAc separado. En algunas modalidades, cada uno de uno (1) a tres (3) nucleótidos de un trilazo se conjuga con un resto GalNAc separado. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con dos (2) a cuatro (4) nucleótidos en cualquiera de los extremos de la hebra sentido o antisentido (por ejemplo, los ligandos se conjugan con un saliente o extensión de dos (2) a cuatro (4) nucleótidos en el extremo terminal 5′ o 3′ de la hebra sentido o antisentido) de manera que los restos GalNAc se asemejan a las cerdas de un cepillo de dientes y el oligonucleótido se asemeja a un cepillo de dientes. En algunas modalidades, los restos GalNAc se conjugan con un nucleótido de la hebra sentido. Por ejemplo, tres (3) o cuatro (4) restos GalNAc se pueden conjugar con nucleótidos en el tetralazo de la hebra sentido donde cada resto GalNAc se conjuga con un (1) nucleótido.

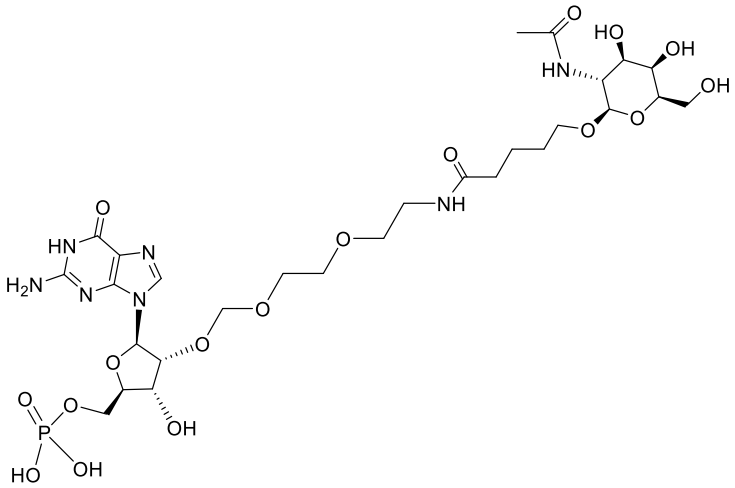
En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un tetralazo, en donde el tetralazo (L) es cualquier combinación de nucleótidos de adenina (A) y guanina (G). En algunas modalidades, el tetralazo (L) comprende un resto GalNAc monovalente unido a uno o más nucleótidos de guanina (G) del tetralazo mediante cualquier enlazador descrito en la presente descripción, como se muestra más abajo (X = heteroátomo) en la fórmula química 2:



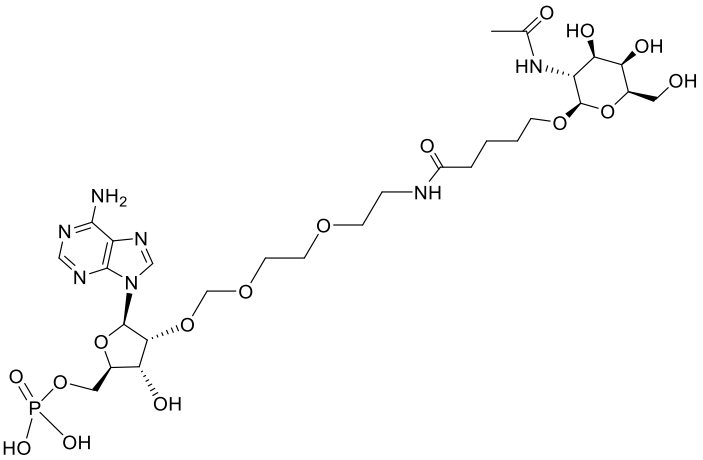
En algunas modalidades, el tetralazo (L) tiene un GalNAc monovalente unido a uno o más nucleótidos de adenina del tetralazo mediante cualquier enlazador descrito en la presente descripción, como se muestra más abajo (X = heteroátomo) en la fórmula química 3:



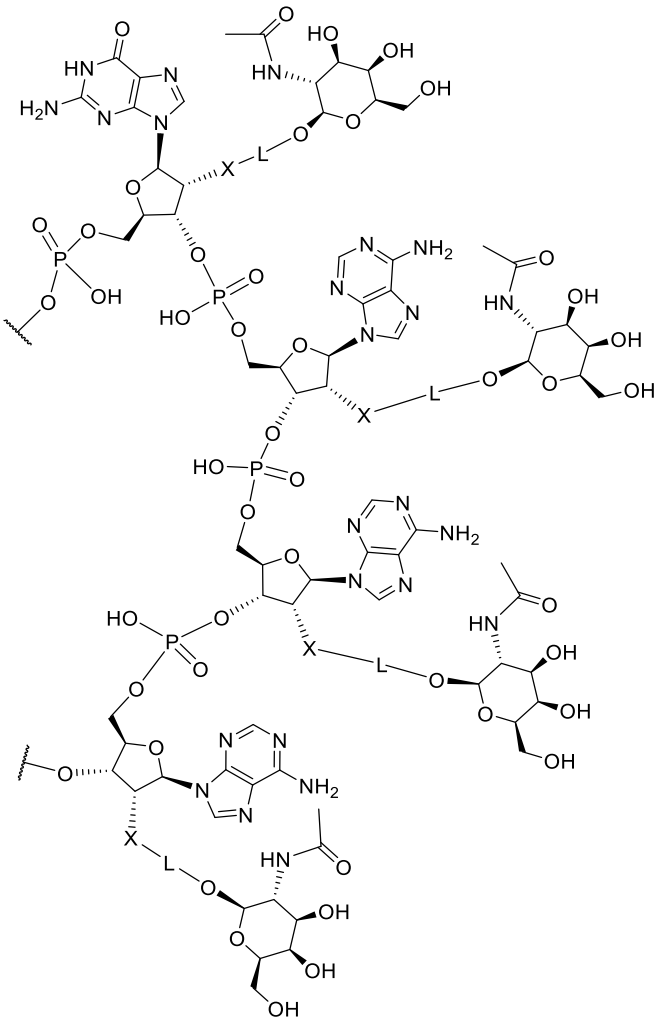
En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende un resto GalNAc monovalente unido a un nucleótido de guanina (G) denominado [ademG-GalNAc] o 2′-aminodietoximetanol-Guanina-GalNAc, como se muestra más abajo en la fórmula química 4:



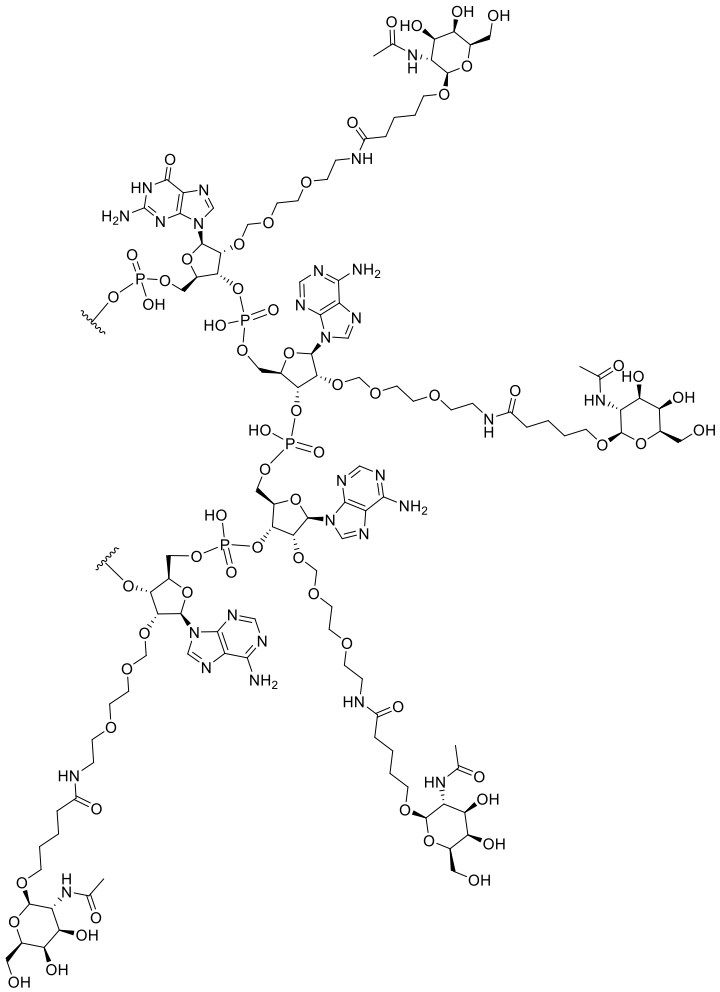
En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende un resto GalNAc monovalente unido a un nucleótido de adenina, denominado [ademA-GalNAc] o 2'-aminodietoximetanol-adenina-GalNAc, como se muestra más abajo en la fórmula química 5:



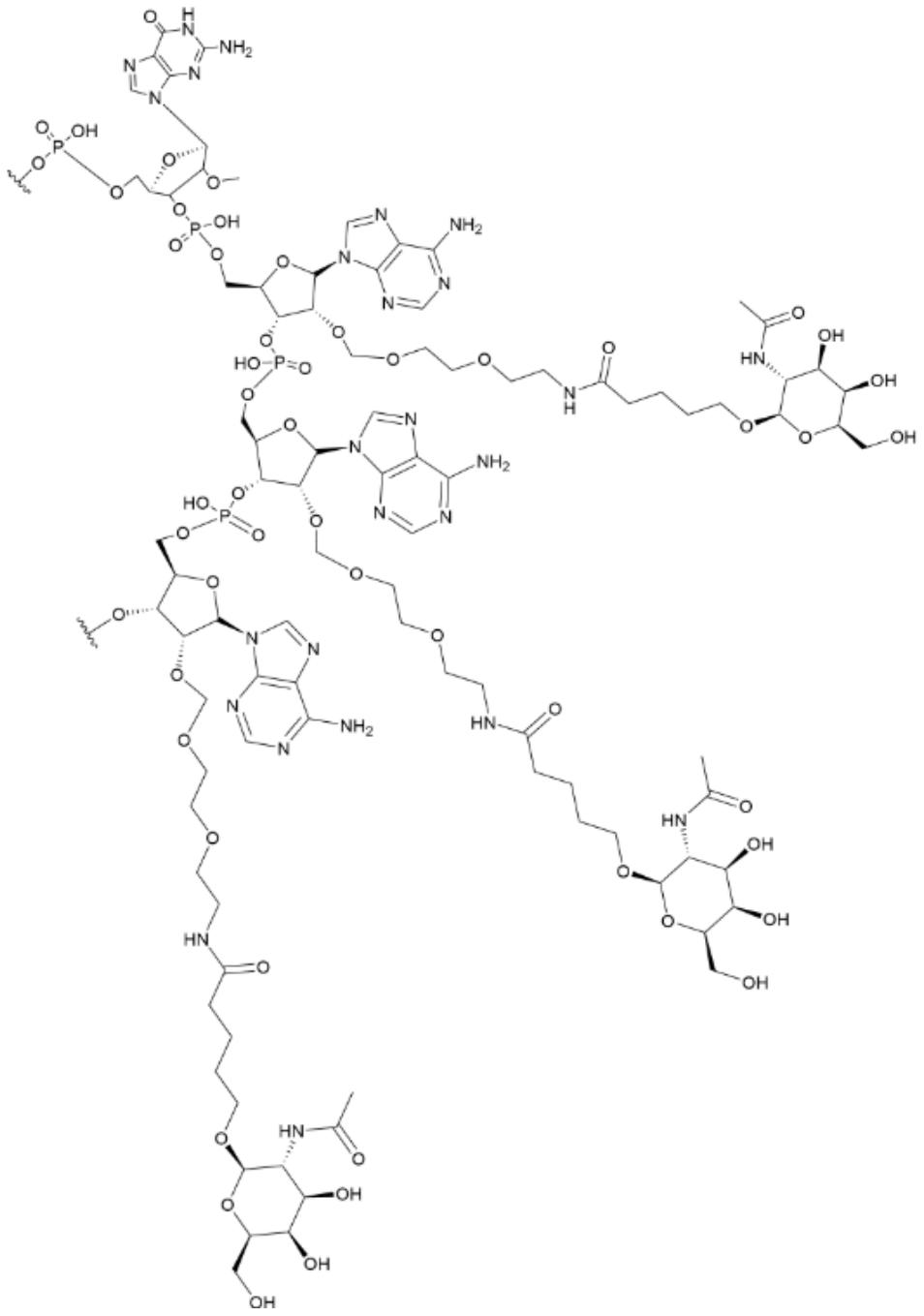
Más abajo se muestra un ejemplo de dicha conjugación para un lazo que comprende de 5' a 3' la secuencia de nucleótidos GAAA (L = enlazador, X = heteroátomo). Dicho lazo puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de una hebra sentido proporcionada en la presente descripción.. En la fórmula química 6 se usa para describir un punto de unión a la hebra de oligonucleótidos.



Se puede usar los métodos o la química apropiados (por ejemplo, química clic) para unir un ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido que comprende un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) mediante el uso de un enlace clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador basado en acetal para conjugar un ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción. Los enlazadores basados en acetal se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2016/100401. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en otras modalidades, el enlazador es estable. Más abajo se muestra un ejemplo de un lazo que comprende de 5′ a 3′ los nucleótidos GAAA, en el que los restos GalNAc se unen a los nucleótidos del lazo mediante el uso de un enlazador de acetal. Dicho lazo puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de cualquiera de las hebras sentido. En la fórmula química 7 es un punto de unión a la hebra del oligonucleótido.



o



Como se mencionó, se pueden usar varios métodos o técnicas de síntesis química apropiados (por ejemplo, química clic) para unir un ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido mediante el uso de un enlace de clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador basado en acetal para conjugar un ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción. Los enlazadores basados en acetal se describen, por ejemplo, en publicación de solicitud de patente internacional núm. WO 2016/100401. En algunas modalidades, el

enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en otras modalidades, el enlazador es un enlazador estable.

En algunas modalidades, se proporciona una extensión híbrida (por ejemplo, de hasta 3, 4, 5, o 6 pb de longitud) entre un ligando de direccionamiento (por ejemplo, un resto GalNAc) y el oligonucleótido. En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) no tienen un GalNAc conjugado con ellos.

En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

En algunas modalidades, las hebras sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

Oligonucleótidos ilustrativos para reducir la expresión de NR1H3

En algunas modalidades, el oligonucleótido ARNibc dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra sentido y la hebra antisentido se modifican, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384,y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el nucleótido del extremo terminal 5’ de la hebra antisentido comprende 5’-metoxifosfonato-4’-oxi-2’-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU], como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el nucleótido del extremo terminal 5’ de la hebra antisentido comprende un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden uno o más nucleótidos modificados con 2'-flúor (2'-F) y 2'-O-metilo (2'-OMe) y al menos un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende cuatro (4) enlaces fosforotioato y la hebra sentido comprende un (1) enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende cinco (5) enlaces fosforotioato y la hebra sentido comprende un (1) enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 385-768.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1519-1552 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 857-944.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 945 - 1032 y una hebra antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 1033-1120.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, y oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión de NR1H3 comprende:

una hebra sentido que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 8-11, un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1-7, 12-27 y 31-36, un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2;

una hebra antisentido que comprende un nucleótido modificado con 2′-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14, un 2′-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11-13 y 15-22, un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 3 y 4, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22, y un nucleótido del extremo terminal 5’ en la posición 1 que comprende un análogo 4’-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo terminal 5’ comprende 5’-metoxifosfonato-4’-oxi-2’-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra antisentido forman una región híbrida con las posiciones 1-20 de la hebra sentido, en donde las posiciones 21-36 de la hebra sentido forman un tallo-lazo, en donde las posiciones 27-30 forman el lazo del tallo-lazo, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetralazo, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;

(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;
(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;
(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;
(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;
(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;
(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;
(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;
(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente,

En algunas modalidades, los oligonucleótidos ARNibc dirigidos a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprenden:

una hebra sentido que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 8-11, un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1-7, 12-27 y 31-36, un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2;

una hebra antisentido que comprende un nucleótido modificado con 2′-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14, un 2′-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11-13 y 15-22, un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 3 y 4, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22, y un nucleótido del extremo terminal 5’ en la posición 1 que comprende un análogo 4’-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo terminal 5’ comprende 5’-metoxifosfonato-4’-oxi-2’-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra antisentido forman una región híbrida con las posiciones 1-20 de la hebra sentido, en donde las posiciones 21-36 de la hebra sentido forman un tallo-lazo, en donde las posiciones 27-30 forman el lazo del tallo-lazo, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetralazo, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente; y,

(d) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente.

En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 786 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 874. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 787 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 875. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3- para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1537 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 929. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 813 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 901.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 1512; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 1513; y (ii) una hebra sentido de 19-50

nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 1514; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 1515; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1512; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3’, en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra

antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1513; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3', en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1514; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3', en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1515; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3', en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1512; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1509, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1513; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1510, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1514; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1409, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1515; y (ii) una hebra sentido de 19-50

nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1511, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1512; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3’, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1509, en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1513; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3’, en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1510, en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3’ de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de

complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1514; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3', en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1409, en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNbci dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 comprende (i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1515; y (ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido y un tallo-lazo en el extremo terminal 3', en donde la región de complementariedad con la hebra antisentido se establece en la SEQ ID NO: 1511, en donde el tallo-lazo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión de NR1H3, en donde el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido de acuerdo con:

Hebra sentido: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX- 3';

hibridada a:

Hebra antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

en donde mX= nucleótido modificado con 2'-O-metilo, fX = nucleótido modificado con 2'-flúor, -S- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 5'-metoxifosfonato-4-oxi, y ademA-GalNAc = GalNAc unido a un nucleótido de adenina.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión de NR1H3, en donde el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido de acuerdo con:

Hebra sentido: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX- 3';

hibridada a:

Hebra antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

en donde mX= nucleótido modificado con 2'-O-metilo, fX = nucleótido modificado con 2'-flúor, -S- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 5'-metoxifosfonato-4-oxi, y ademA-GalNAc = GalNAc unido a un nucleótido de adenina.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión de NR1H3, en donde el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 945 y 1033, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 946 y 1034, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 947 y 1035, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 948 y 1036, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 949 y 1037, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 950 y 1038, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 951 y 1039, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 952 y 1040, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 953 y 1041, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 954 y 1042, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 955 y 1043, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 956 y 1044 respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 957 y 1045, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 958 y 1046, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 959 y 1047, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 960 y 1048, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 961 y 1049, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 962 y 1050, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 965 y 1053, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 966 y 1054, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 967 y 1055, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 968 y 1056, respectivamente;
(y) SEQ ID NO: 969 y 1057, respectivamente;
(z) SEQ ID NO: 970 y 1058, respectivamente;
(aa) SEQ ID NO: 971 y 1059, respectivamente;
(bb) SEQ ID NO: 972 y 1060, respectivamente;
(cc) SEQ ID NO: 973 y 1061, respectivamente;
(dd) SEQ ID NO: 974 y 1062, respectivamente;
(ee) SEQ ID NO: 975 y 1063, respectivamente;
(ff) SEQ ID NO: 976 y 1064, respectivamente;
(gg) SEQ ID NO: 977 y 1065, respectivamente;
(hh) SEQ ID NO: 978 y 1066, respectivamente;
(ii) SEQ ID NO: 979 y 1067, respectivamente;
(jj) SEQ ID NO: 980 y 1068, respectivamente;
(kk) SEQ ID NO: 981 y 1069, respectivamente;
(ll) SEQ ID NO: 982 y 1070, respectivamente;
(mm) SEQ ID NO: 983 y 1071, respectivamente;
(nn) SEQ ID NO: 984 y 1072, respectivamente;
(oo) SEQ ID NO: 985 y 1073, respectivamente;
(pp) SEQ ID NO: 986 y 1074, respectivamente;
(qq) SEQ ID NO: 987 y 1075, respectivamente;
(rr) SEQ ID NO: 988 y 1076, respectivamente;
(ss) SEQ ID NO: 989 y 1077, respectivamente;
(tt) SEQ ID NO: 990 y 1078, respectivamente;
(uu) SEQ ID NO: 991 y 1079, respectivamente;
(vv) SEQ ID NO: 992 y 1080, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 993 y 1081, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 994 y 1082, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 995 y 1083, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 996 y 1084, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 997 y 1085, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 998 y 1086, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 999 y 1087, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 1000 y 1088, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 1001 y 1089, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 1002 y 1090, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 1003 y 1091, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 1004 y 1092 respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 1005 y 1093 respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 1007 y 1095, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 1008 y 1096, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 1009 y 1097, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 1010 y 1098, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 1011 y 1099, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 1012 y 1100, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 1013 y 1101, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 1014 y 1102 respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 1015 y 1103, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 1016 y 1104, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1017 y 1105, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 1019 y 1107, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 1020 y 1108, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 1021 y 1109, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 1022 y 1110, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 1023 y 1111, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 1024 y 1112, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 1025 y 1113, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 1026 y 1114, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 1027 y 1115, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 1028 y 1116, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 1029 y 1117, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 1030 y 1118, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 1031 y 1119, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 1032 y 1120, respectivamente.

En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 963 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1051. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 964 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1052. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1006 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1094. En algunas modalidades, un oligonucleótido dirigido a NR1H3 para reducir la expresión de NR1H3 proporcionado por la descripción comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1018 y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1106.

Formulaciones

Varias formulaciones (por ejemplo, formulaciones farmacéuticas) se han desarrollado para el uso de los oligonucleótidos. Por ejemplo, los oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) se pueden suministrar a un sujeto o a un entorno celular mediante el uso de una formulación que minimice la degradación, facilite el suministro y/o la captación, o proporcione otra propiedad beneficiosa a los oligonucleótidos en la formulación. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan composiciones que comprenden oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) reducen la expresión de NR1H3. Dichas composiciones se pueden formular adecuadamente de manera que cuando se administran a un sujeto, ya sea en el entorno

inmediato de una célula diana o sistémicamente, una porción suficiente de los oligonucleótidos ingresa a la célula para reducir la expresión de NR1H3. Puede usarse cualquier variedad de formulaciones de oligonucleótidos adecuadas para suministrar oligonucleótidos para la reducción de NR1H3 como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, se formula un oligonucleótido en soluciones tampón tales como soluciones salinas tamponadas con fosfato, liposomas, estructuras micelares y cápsidas. Cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente descripción puede proporcionarse no solo como ácidos nucleicos, sino también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Pueden usarse formulaciones de oligonucleótidos con lípidos catiónicos para facilitar la transfección de los oligonucleótidos en células. Por ejemplo, pueden usarse lípidos catiónicos, como la lipofectina, derivados catiónicos del glicerol y moléculas policatiónicas (por ejemplo, polilisina). Los lípidos adecuados incluyen oligofectamina, lipofectamina (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.) o FuGene 6 (Roche), todos los cuales pueden usarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En consecuencia, en algunas modalidades, una formulación comprende una nanopartícula lipídica. En algunas modalidades, un excipiente comprende un liposoma, un lípido, un complejo lipídico, una microesfera, una micropartícula, una nanoesfera o una nanopartícula, o puede formularse de cualquier otra manera para su administración a las células, tejidos, órganos o el cuerpo de un sujeto que lo necesite (ver, por ejemplo, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22da edición, Pharmaceutical Press, 2013).

En algunas modalidades, las formulaciones en la presente descripción comprenden un excipiente. En algunas modalidades, un excipiente confiere a una composición estabilidad mejorada, absorción mejorada, solubilidad mejorada y/o mejora terapéutica del ingrediente activo. En algunas modalidades, un excipiente es un agente amortiguador (por ejemplo, citrato de sodio, fosfato de sodio, una base tris o hidróxido de sodio) o un vehículo (por ejemplo, una solución amortiguada, vaselina, sulfóxido de dimetilo o aceite mineral). En algunas modalidades, un oligonucleótido se liofiliza para prolongar su vida útil y después se convierte en una solución antes de usar (por ejemplo, administración a un sujeto). En consecuencia, un excipiente en una composición que comprende cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente descripción puede ser un lioprotector (por ejemplo, manitol, lactosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona) o un modificador de temperatura de colapso (por ejemplo, dextrano, Ficoll™ o gelatina).

En algunas modalidades, una composición farmacéutica se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente un compuesto de esta invención al lugar deseado o adecuado en el cuerpo. Ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea), oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (por ejemplo, tópica), transmucosal y rectal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), y mezclas adecuadas de estos. En muchos casos, será preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de los oligonucleótidos en una cantidad requerida en un solvente seleccionado con uno o una combinación de los ingredientes mencionados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración.

En algunas modalidades, una composición puede contener al menos aproximadamente un 0,1 % del agente terapéutico (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3) o más, aunque el porcentaje del (de los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) estar entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 80 % o más del peso o volumen de la composición total. Factores como la solubilidad, la biodisponibilidad, la semivida biológica, la vía de administración, la vida útil del producto, así como también otras consideraciones farmacológicas serán contempladas por un experto en la técnica de preparar tales formulaciones farmacéuticas y, como tal, puede ser conveniente una variedad de dosis y regímenes de tratamiento.

Métodos de uso

Reducción de la expresión de NR1H3

En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para poner en contacto o suministrar a una célula o población de células una cantidad eficaz de oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) para reducir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, una reducción de la expresión de NR1H3 se determina mediante la

medición de una reducción en la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3, proteína de NR1H3, o la actividad de NR1H3 en una célula. Los métodos incluyen los descritos en la presente descripción y conocidos por los expertos en la técnica.

Los métodos proporcionados en la presente descripción son útiles en cualquier tipo celular adecuado. En algunas modalidades, una célula es cualquier célula que expresa el ARNm de NR1H3 (por ejemplo, hepatocitos). En algunas modalidades, la célula es una célula primaria obtenida de un sujeto. En algunas modalidades, la célula primaria ha experimentado un número limitado de pases de manera que la célula mantiene sustancialmente sus propiedades fenotípicas naturales. En algunas modalidades, una célula a la que se suministra el oligonucleótido es ex vivo o *in vitro* (es decir, puede suministrarse a una célula en cultivo o a un organismo en el que reside la célula).

En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) se suministran a una célula o población de células mediante el uso de un método de suministro de ácido nucleico conocido en la técnica que incluye, pero no se limita a, inyección de una solución que contiene los oligonucleótidos, bombardeo con partículas cubiertas por los oligonucleótidos, exposición de la célula o población de células a una solución que contiene los oligonucleótidos, o electroporación de membranas celulares en presencia de los oligonucleótidos. Pueden usarse otros métodos conocidos en la técnica para suministrar oligonucleótidos a las células, tal como el transporte de portadores mediado por lípidos, el transporte mediado por productos químicos y la transfección de liposomas catiónicos tal como el fosfato de calcio y otros.

En algunas modalidades, la reducción de la expresión de NR1H3 se determina mediante un ensayo o técnica que evalúa una o más moléculas, propiedades o características de una célula o población de células asociadas con la expresión de NR1H3, o por un ensayo o técnica que evalúa moléculas que son directamente indicativas de la expresión NR1H3 en una célula o población de células (por ejemplo, ARNm de NR1H3 o proteína de NR1H3). En algunas modalidades, la medida en que un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción reduce la expresión de NR1H3 se evalúa mediante la comparación de la expresión de NR1H3 en una célula o población de células en contacto con el oligonucleótido con un control apropiado (por ejemplo, una célula o población de células apropiadas que no se pusieron en contacto con el oligonucleótido o que se pusieron en contacto con un oligonucleótido de control). En algunas modalidades, una cantidad o nivel de control de la expresión de NR1H3 en una célula o población de células de control está predeterminada, de manera que no es necesario medir la cantidad o el nivel de control en todos los casos en que se realiza el ensayo o la técnica. El nivel o valor predeterminado puede tomar una variedad de formas. En algunas

modalidades, un nivel o valor predeterminado puede ser un valor de corte único, tal como una mediana o una media.

En algunas modalidades, poner en contacto o suministrar un oligonucleótido descrito en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) a una célula o una población de células da como resultado una reducción en la expresión de NR1H3 en una célula o población de células sin contacto con el oligonucleótido o en contacto con un oligonucleótido de control. En algunas modalidades, la reducción de la expresión de NR1H3 es aproximadamente 1 % o menor, aproximadamente 5 % o menor, aproximadamente 10 % o menor, aproximadamente 15 % o menor, aproximadamente 20 % o menor, aproximadamente 25 % o menor, aproximadamente 30 % o menor, aproximadamente 35 % o menor, aproximadamente 40 % o menor, aproximadamente 45 % o menor, aproximadamente 50 % o menor, aproximadamente 55 % o menor, aproximadamente 60 % o menor, aproximadamente 70 % o menor, aproximadamente 80 % o menor, o aproximadamente 90 % o menor con relación a una cantidad o nivel de control de la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, la cantidad de control o el nivel de expresión de NR1H3 es una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3 y/o proteína de NR1H3 en una célula o población de células que no se ha puesto en contacto con un oligonucleótido en la presente descripción. En algunas modalidades, el efecto del suministro de un oligonucleótido en la presente descripción a una célula o población de células de acuerdo con un método de la presente descripción se evalúa después de un período o cantidad de tiempo finitos (por ejemplo, minutos, horas, días, semanas, meses). Por ejemplo, en algunas modalidades, la expresión de NR1H3 se determina en una célula o población de células al menos aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas; o al menos aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 35 días, aproximadamente 42 días, aproximadamente 49 días, aproximadamente 56 días, aproximadamente 63 días, aproximadamente 70 días, aproximadamente 77 días, o aproximadamente 84 días o más después de poner en contacto o suministrar el oligonucleótido a la célula o población de células. En algunas modalidades, la expresión de NR1H3 se determina en una célula o población de células al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses,

aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses o aproximadamente 6 meses o más después de estar en contacto o suministrar el oligonucleótido a la célula o población de células.

En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) se suministra en forma de un transgén diseñado para expresar en una célula el oligonucleótido o las hebras que comprenden el oligonucleótido (por ejemplo, sus hebras sentido y antisentido). En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción se suministra mediante el uso de un transgén diseñado para expresar cualquier oligonucleótido que se describe en la presente descripción. Los transgenes pueden suministrarse mediante el uso de vectores virales (por ejemplo, adenovirus, retrovirus, virus vaccinia, poxvirus, virus adenoasociados o virus del herpes simple) o vectores no virales (por ejemplo, plásmidos o ARNm sintéticos). En algunas modalidades, los transgenes se pueden inyectar directamente a un sujeto.

Métodos de tratamiento

La descripción proporciona oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) para usar como medicamento, en particular para usar en un método para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la expresión de NR1H3. La descripción también proporciona oligonucleótidos para usar, o adaptables para usar, para tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3) que se beneficiaría de la reducción de la expresión de NR1H3. En algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos para usar, o adaptados para usar, para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3. La descripción también proporciona oligonucleótidos para usar, o adaptables para usar, en la fabricación de un medicamento o composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, los oligonucleótidos para usar, o adaptables para usar, se dirigen al ARNm de NR1H3 y reducen la expresión de NR1H3 (por ejemplo, mediante la vía de ARNi). En algunas modalidades, los oligonucleótidos para usar, o adaptables para usar, se dirigen al ARNm de NR1H3 y reducen la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3, proteínas de NR1H3 y/o actividad de NR1H3.

Además, en algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 o está predispuesto a la misma se selecciona para el tratamiento con un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi). En algunas modalidades, el método comprende seleccionar un individuo que tenga un marcador (por ejemplo, un biomarcador) para una

enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 o predispuesto a la misma, tales como, pero sin limitarse a, ARNm de NR1H3, proteína de NR1H3, o una combinación de estos. Igualmente, y como se detalla más abajo, algunas modalidades de los métodos proporcionados por la descripción incluyen etapas tales como medir u obtener un valor de referencia para un marcador de la expresión de NR1H3 (por ejemplo, ARNm deNR1H3), y después comparar dicho valor obtenido con uno o más valores de referencia o valores obtenidos después de administrar el oligonucleótido al sujeto para evaluar la eficacia del tratamiento.

La descripción también proporciona métodos para tratar a un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección asociados con una expresión de NR1H3 con un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción. En algunos aspectos, la descripción actual proporciona métodos para tratar o atenuar el inicio o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 mediante el uso de los oligonucleótidos en la presente descripción. En otros aspectos, la descripción proporciona métodos para lograr uno o más beneficios terapéuticos en un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 mediante el uso de los oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción. En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el sujeto se trata mediante la administración de una cantidad con eficacia terapéutica de cualquiera o más de los oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción. En algunas modalidades, el tratamiento comprende reducir la expresión de NR1H3. En algunas modalidades, el sujeto se trata terapéuticamente. En algunas modalidades, el sujeto se trata profilácticamente.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, uno o más oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi), o una composición farmacéutica que comprende uno o más oligonucleótidos, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 de manera que la expresión de NR1H3 se reduce en el sujeto, para tratar de esta manera al sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3 se reduce en el sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de la proteína de NR1H3 se reduce en el sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de actividad de NR1H3 se reduce en el sujeto.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, un oligonucleótido proporcionado en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi), o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con NR1H3 de manera que la expresión de NR1H3 se

reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con la expresión de NR1H3 antes de la administración de uno o más oligonucleótidos o composición farmacéutica. En algunas modalidades, la expresión de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con la expresión de NR1H3 en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido u oligonucleótidos o la composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido u oligonucleótidos, composición farmacéutica o tratamiento de control.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, un oligonucleótido u oligonucleótidos en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi), o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido u oligonucleótidos, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 de manera que una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3 antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3 en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el

oligonucleótido u oligonucleótidos o la composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido u oligonucleótidos, composición farmacéutica o tratamiento de control.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, un oligonucleótido u oligonucleótidos en la presente descripción, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido u oligonucleótidos, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 de manera que una cantidad o nivel de la proteína de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más del 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de proteína de NR1H3 antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de proteína de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con una cantidad o nivel de proteína de NR1H3 en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido u oligonucleótidos o la composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, oligonucleótidos o composición farmacéutica o el tratamiento de control.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, un oligonucleótido u oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) de la presente descripción, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido u oligonucleótidos, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con NR1H3 de manera que una cantidad o nivel de la actividad/expresión génica de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de la actividad de NR1H3 antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de la actividad de NR1H3 se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente

35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 %, o más del 99 % en comparación con una cantidad o nivel de actividad de NR1H3 en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control.

Métodos adecuados para determinar la expresión de NR1H3, la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3, proteína de NR1H3, actividad de NR1H3, o un biomarcador relacionado o afectado por la modulación de la expresión de NR1H3 (por ejemplo, un biomarcador de plasma), en el sujeto, o en una muestra del sujeto, se conocen en la técnica. Además, los ejemplos establecidos en la presente descripción ilustran métodos para determinar la expresión de NR1H3.

En algunas modalidades, la expresión de NR1H3, la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3, proteína de NR1H3, actividad de NR1H3, o un biomarcador relacionado o afectado por la modulación de la expresión de NR1H3, o cualquier combinación de estos, se reduce en una célula (por ejemplo, un hepatocito), una población o un grupo de células (por ejemplo, un organoide), un órgano (por ejemplo, hígado), sangre o una fracción de esta (por ejemplo, plasma), un tejido (por ejemplo, tejido hepático), una muestra (por ejemplo, una muestra de biopsia de hígado), o cualquier otro material biológico apropiado obtenido o aislado del sujeto. En algunas modalidades, la expresión de NR1H3, la cantidad o el nivel de ARNm de NR1H3, de proteína de NR1H3, de actividad de NR1H3, o de un biomarcador relacionado o afectado por la modulación de la expresión de NR1H3, o cualquier combinación de estos, se reduce en más de un tipo de célula (por ejemplo, un hepatocito y uno o más tipos de células), más de un grupo de células, más de un órgano (por ejemplo, hígado y uno o más órganos), más de una fracción de sangre (por ejemplo, plasma y una o más fracciones de sangre), más de un tipo de tejido (por ejemplo, tejido hepático y uno o más tipos de tejido), o más de un tipo de muestra (por ejemplo, una muestra de biopsia de hígado y uno o más tipos de muestra de biopsia).

Debido a su alta especificidad, los oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNibc) se dirigen específicamente al ARNm de los genes diana (por ejemplo, ARNm de NR1H3) de células y tejido(s) u órgano(s) (por ejemplo, hígado). En la prevención de la enfermedad, el gen diana puede ser uno que se requiera para la iniciación o el mantenimiento de la enfermedad o que se haya identificado como asociado con un mayor riesgo de

contraer la enfermedad. En el tratamiento de la enfermedad, el oligonucleótido puede ponerse en contacto con las células, tejido(s) u órgano(s) (por ejemplo, hígado) que exhibe o es responsable de mediar la enfermedad. Por ejemplo, un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) sustancialmente idéntico a la totalidad o parte de un gen de tipo salvaje (es decir, nativo) o mutado que se asocia con un trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 puede ponerse en contacto o introducirse en un tipo de célula o tejido de interés tal como un hepatocito u otra célula hepática.

En algunas modalidades, el gen diana puede ser un gen diana de cualquier mamífero, tal como una diana humana. Cualquier gen diana puede silenciarse de acuerdo con el método que se describe en la presente descripción.

Los métodos que se describen en la presente descripción típicamente implican administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi), es decir, una cantidad que produce o genera un resultado terapéutico conveniente. Una cantidad terapéuticamente aceptable puede ser una cantidad que trata terapéuticamente una enfermedad o trastorno. La dosis adecuada para cualquier sujeto dependerá de ciertos factores, que incluyen el tamaño del sujeto, el área superficial corporal, la edad, la composición que se va a administrar, el (los) ingrediente(s) activo(s) en la composición, el tiempo y la vía de administración, el estado general de salud, y otros medicamentos que se administran simultáneamente.

En algunas modalidades, a un sujeto se le administra cualquiera de las composiciones en la presente descripción (por ejemplo, una composición que comprende un oligonucleótido de ARNi que se describe en la presente descripción) ya sea por vía enteral (por ejemplo, por vía oral, por sonda de alimentación gástrica, por sonda de alimentación duodenal, mediante gastrostomía o por vía rectal), por vía parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección o infusión intravenosa, inyección o infusión intraarterial, infusión intraósea, inyección intramuscular, inyección intracerebral, inyección intracerebroventricular, intratecal), por vía tópica (por ejemplo, epicutánea, inhalatoria, mediante gotas para los ojos, o a través de una membrana mucosa), o por inyección directa en un órgano diana (por ejemplo, el hígado de un sujeto). Típicamente, los oligonucleótidos en la presente descripción se administran por vía intravenosa o subcutánea.

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi), o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra solo o en combinación. En algunas modalidades, los oligonucleótidos en la presente

descripción se administran en combinación simultáneamente, secuencialmente (en cualquier orden) o intermitentemente. Por ejemplo, se pueden coadministrar simultáneamente dos oligonucleótidos. Alternativamente, se puede administrar un oligonucleótido seguido de la administración de un segundo oligonucleótido cualquier periodo de tiempo después (por ejemplo, una hora, un día, una semana o un mes).

En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi), o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales. En algunas modalidades, las sustancias farmacológicamente activas adicionales se seleccionan, por ejemplo, de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes.

En algunas modalidades, el sujeto a tratar es un sujeto humano o primate no humano u otro sujeto mamífero. Otros sujetos ilustrativos incluyen animales domesticados tales como perros y gatos; ganado tal como caballos, vacas, cerdos, ovejas, cabras y pollos; y animales tales como ratones, ratas, cobayos y hámsteres.

Kits

En algunas modalidades, la descripción proporciona un kit que comprende un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) e instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende un oligonucleótido en la presente descripción y un prospecto que contiene instrucciones para el uso del kit y/o cualquier componente de este. En algunas modalidades, el kit comprende, en un recipiente adecuado, un oligonucleótido en la presente descripción, uno o más controles y varios tampones, reactivos, enzimas y otros ingredientes estándar bien conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el recipiente comprende al menos un frasco, pocillo, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringa u otro medio recipiente, en el que se coloca el oligonucleótido y, en algunos casos, se divide adecuadamente en alícuotas. En algunas modalidades en las que se proporciona un componente adicional, el kit contiene recipientes adicionales en los que se coloca este componente. Los kits también pueden incluir un medio para contener el oligonucleótido y cualquier otro reactivo en confinamiento cerrado para la venta comercial. Dichos recipientes pueden incluir recipientes de plástico moldeados por inyección o soplado en los que se retienen los frascos deseados. Los recipientes y/o kits pueden incluir un etiquetado con instrucciones de uso y/o advertencias.

En algunas modalidades, un kit comprende un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido de ARNi) y un portador farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido e instrucciones para tratar o retrasar la progresión de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 en un sujeto que lo necesita.

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, el término “oligonucleótido antisentido” abarca una molécula basada en ácido nucleico que tiene una secuencia complementaria a la totalidad o parte del ARNm diana, en particular una secuencia semilla que de esta manera puede formar un híbrido con un ARNm. Por lo tanto, el término “oligonucleótido antisentido”, como se usa en la presente descripción, puede denominarse “inhibidor basado en ácido nucleico complementario”.

Como se usa en la presente descripción, “aproximadamente” o “aproximadamente”, cuando se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En determinadas modalidades, “aproximadamente” se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro de 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) el valor de referencia establecido a menos que se indique de cualquier otra manera o sea evidente de cualquier otra manera a partir del contexto (excepto cuando tal número exceda el 100 % de un valor posible).

Como se usa en la presente descripción, "administrar", "administra", "administración" y similares se refiere a proporcionar una sustancia (por ejemplo, un oligonucleótido) a un sujeto de una manera que sea farmacológicamente útil (por ejemplo, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en el sujeto).

Como se usa en la presente descripción, "atenuar", "atenúa", "atenuación" y similares se refiere a reducir o detener eficazmente. A modo de ejemplo no limitante, uno o más de los tratamientos de la presente descripción pueden reducir o detener eficazmente la aparición o progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o lupus eritematoso sistémico en un sujeto. Esta atenuación puede ejemplificarse, por ejemplo, por una disminución en uno o más aspectos (por ejemplo, síntomas, características del tejido y actividad celular, inflamatoria o inmunológica, etc.) de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o lupus eritematoso sistémico, progresión no detectable (empeoramiento) de uno o más aspectos enfermedad del hígado graso o lupus eritematoso

sistémico, o aspectos no detectables de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o lupus eritematoso sistémico en un sujeto cuando de otro modo podrían esperarse.

Como se usa en la presente descripción, "complementario" se refiere a una relación estructural entre dos nucleótidos (por ejemplo, en dos ácidos nucleicos opuestos o en regiones opuestas de una sola hebra de ácido nucleico) que permite que los dos nucleótidos formen pares de bases entre sí. Por ejemplo, un nucleótido de purina de un ácido nucleico que es complementario a un nucleótido de pirimidina de un ácido nucleico opuesto puede aparearse formando enlaces de hidrógeno entre sí. En algunas modalidades, los nucleótidos complementarios pueden aparearse a la manera de Watson-Crick o de cualquier otra manera que permita la formación de híbridos estables. En algunas modalidades, dos ácidos nucleicos pueden tener regiones de múltiples nucleótidos que son complementarios entre sí para formar regiones de complementariedad, como se describe en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “desoxirribonucleótido” se refiere a un nucleótido que tiene un hidrógeno en lugar de un hidroxilo en la posición 2′ de su azúcar pentosa cuando se compara con un ribonucleótido. Un desoxirribonucleótido modificado es un desoxirribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos de los de la posición 2', que incluyen modificaciones o sustituciones en o del azúcar, el grupo fosfato o la base.

Como se usa en la presente descripción, “oligonucleótido bicatenario” u “oligonucleótido bc” se refiere a un oligonucleótido que está sustancialmente en una forma híbrida. En algunas modalidades, el apareamiento de bases complementarias de la(s) región(es) híbrido de un oligonucleótido bicatenario se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de hebras de ácido nucleico separadas covalentemente. En algunas modalidades, el apareamiento de bases complementarias de la(s) región(es) híbrida(s) de un oligonucleótido bicatenario se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de hebras de ácido nucleico que están unidas covalentemente. En algunas modalidades, el apareamiento de bases complementarias de la(s) región(es) híbrida(s) de un oligonucleótido bicatenario se forma a partir de una sola hebra de ácido nucleico que se pliega (por ejemplo, mediante una horquilla) para proporcionar secuencias antiparalelas complementarias de nucleótidos que forman pares de bases. En algunas modalidades, un oligonucleótido bicatenario comprende dos hebras de ácido nucleico separadas covalentemente que forman un híbrido totalmente entre sí. Sin embargo, en algunas modalidades, un oligonucleótido bicatenario comprende dos hebras de ácido nucleico separadas covalentemente que forman un híbrido parcialmente (por ejemplo, con

salientes en uno o ambos extremos). En algunas modalidades, un oligonucleótido bicatenario comprende una secuencia antiparalela de nucleótidos que son parcialmente complementarios y, por lo tanto, pueden tener uno o más errores de apareamiento, que pueden incluir errores de apareamiento internos o errores de apareamiento en los extremos.

Como se usa en la presente descripción, "híbrido", en referencia a los ácidos nucleicos (por ejemplo, oligonucleótidos), se refiere a una estructura formada a través del apareamiento de bases complementarias de dos secuencias antiparalelas de nucleótidos.

Como se usa en la presente descripción, “excipiente” se refiere a un agente no terapéutico que se puede incluir en una composición, por ejemplo, para proporcionar o contribuir a una consistencia deseada o un efecto estabilizador.

Como se usa en la presente descripción, “hepatocito” o “hepatocitos” se refiere a células de los tejidos parenquimatosos del hígado. Estas células constituyen aproximadamente 70-85 % de la masa del hígado y producen albúmina sérica, FBN y el grupo de protrombina de los factores de coagulación (excepto los Factores 3 y 4). Los marcadores para las células del linaje de hepatocitos incluyen, pero sin limitarse a, transtiretina (Ttr), glutamina sintetasa (Glul), factor nuclear de hepatocitos 1a (Hnf1a) y factor nuclear de hepatocitos 4a (Hnf4a). Los marcadores para hepatocitos maduros pueden incluir, pero sin limitarse a, citocromo P450 (Cyp3a11), fumarilacetoacetato hidrolasa (Fah), glucosa 6-fosfato (G6p), albúmina (Alb) y OC2-2F8. Ver, por ejemplo, Huch y otros Nature (2013); 494: 247-50.

Como se usa en la presente descripción, un “agente hepatotóxico” se refiere a un compuesto químico, virus u otra sustancia que es en sí misma tóxica para el hígado o que puede procesarse para formar un metabolito que es tóxico para el hígado. Los agentes hepatotóxicos pueden incluir, pero sin limitarse a, tetracloruro de carbono (CCl_4), acetaminofén (paracetamol), cloruro de vinilo, arsénico, cloroformo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (como aspirina y fenilbutazona).

Como se usa en la presente descripción, el término “NR1H3” se refiere al gen que codifica la proteína del receptor alfa X del hígado, o LXR-alfa. LXR-alfa es una proteína receptora nuclear codificada por NR1H3 (subfamilia 1 de receptores nucleares, grupo H, miembro 3). El término “NR1H3” pretende referirse a todas las isoformas a menos que se indique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, "enlazador lábil" se refiere a un enlazador que se puede escindir (por ejemplo, mediante pH ácido). Un "enlazador bastante estable" se refiere a un enlazador que no se puede escindir fácilmente.

Como se usa en la presente descripción, "inflamación del hígado" o "hepatitis" se refiere a una condición física en la que el hígado se hincha, es disfuncional y/o provoca dolor, especialmente como resultado de una lesión o infección, como puede causar la exposición a un agente hepatotóxico. Los síntomas pueden incluir ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), fatiga, debilidad, náuseas, vómitos, reducción del apetito y pérdida de peso. La inflamación del hígado, si no se trata, puede progresar a fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o cáncer de hígado.

Como se usa en la presente descripción, "fibrosis hepática", "Fibrosis hepática" o "fibrosis del hígado" se refiere a una acumulación excesiva en el hígado de proteínas de la matriz extracelular, que podrían incluir colágenos (I, III y IV), FBN, ondulina, elastina, laminina, hialuronano y proteoglicanos resultantes de la inflamación y muerte de las células hepáticas. La fibrosis hepática, si no se trata, puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática o cáncer de hígado.

Como se usa en la presente descripción, “lazo” se refiere a una región desapareada de un ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido) que está flanqueada por dos regiones antiparalelas del ácido nucleico que son suficientemente complementarias entre sí, de manera que en condiciones de hibridación apropiadas (por ejemplo, en un tampón de fosfato, en una célula), las dos regiones antiparalelas, que flanquean la región no apareada, hibridan para formar un híbrido (denominado “tallo”).

Como se usa en la presente descripción, "síndrome metabólico" o "enfermedad metabólica del hígado" se refiere a un trastorno caracterizado por un grupo de condiciones médicas asociadas y patologías asociadas que incluyen, pero no se limitan a, las siguientes afecciones médicas: obesidad abdominal, presión arterial elevada, niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas, triglicéridos séricos altos, fibrosis hepática y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL). Como se usa en la presente descripción, el término síndrome metabólico o enfermedad metabólica del hígado puede abarcar una amplia serie de manifestaciones, enfermedades y patologías directas e indirectas asociadas con el síndrome metabólico y la enfermedad metabólica del hígado, con una lista ampliada de afecciones usadas a lo largo del documento.

Como se usa en la presente descripción, "enlace internucleotídico modificado" se refiere a un enlace internucleotídico que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un enlace internucleotídico de referencia que comprende un enlace fosfodiéster. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un enlace que no se produce de forma natural. Típicamente, un enlace internucleotídico modificado confiere una o más propiedades convenientes a un ácido nucleico en el que está presente el enlace internucleotídico modificado. Por ejemplo, un enlace internucleotídico

modificado puede mejorar la estabilidad térmica, la resistencia a la degradación, la resistencia a las nucleasas, la solubilidad, la biodisponibilidad, la bioactividad, la inmunogenicidad reducida, etc.

Como se usa en la presente descripción, “nucleótido modificado” se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones químicas cuando se compara con un nucleótido de referencia correspondiente que se selecciona de: ribonucleótido de adenina, ribonucleótido de guanina, ribonucleótido de citosina, ribonucleótido de uracilo, desoxirribonucleótido de adenina, desoxirribonucleótido de guanina, desoxirribonucleótido de citosina y desoxirribonucleótido de timidina. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un nucleótido de origen no natural. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene una o más modificaciones químicas en su azúcar, nucleobase y/o grupo fosfato. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene uno o más restos químicos conjugados con un nucleótido de referencia correspondiente. Típicamente, un nucleótido modificado confiere una o más propiedades convenientes a un ácido nucleico en el que está presente el nucleótido modificado. Por ejemplo, un nucleótido modificado puede mejorar la estabilidad térmica, la resistencia a la degradación, la resistencia a las nucleasas, la solubilidad, la biodisponibilidad, la bioactividad, la inmunogenicidad reducida, etcétera.

Como se usa en la presente descripción, “estructura de tetralazo con mella” se refiere a una estructura de un oligonucleótido de ARNi que se caracteriza por hebras sentido (pasajera) y antisentido (guía) separadas, en las que la hebra sentido tiene una región de complementariedad con la hebra antisentido, y en donde al menos una de las hebras, generalmente la hebra sentido, tiene un tetralazo configurado para estabilizar una región de tallo adyacente formada dentro de la al menos una hebra.

Como se usa en la presente descripción, "oligonucleótido" se refiere a un ácido nucleico corto (por ejemplo, menos de aproximadamente 100 nucleótidos de longitud). Un oligonucleótido puede ser monocatenario (mc) o bicatenario (bc). Un oligonucleótido puede tener o no regiones híbridas. Como un conjunto de ejemplos no limitantes, un oligonucleótido puede ser, pero no se limita a, un ARN de interferencia pequeño (ARNip), microARN (miARN), ARN de horquilla corto (ARNhc), ARN de interferencia de sustrato de dicer (DsiARN), oligonucleótido antisentido, ARNip corto o ARNip mc. En algunas modalidades, un (ARNbc) bicatenario es un oligonucleótido de ARNi.

Como se usa en la presente descripción, "saliente" se refiere a nucleótido(s) terminal(es) sin apareamiento de bases que resulta de una hebra o región que se extiende más allá del extremo terminal de una hebra complementaria con la que la hebra o región forma un híbrido. En algunas modalidades, un saliente comprende uno o más nucleótidos desapareados que se extienden desde una

región híbrida en el extremo 5′ terminal o el extremo 3′ terminal de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, el saliente es un saliente 3' o 5' en la hebra antisentido o hebra sentido de un oligonucleótido.

Como se usa en la presente descripción, “análogo de fosfato” se refiere a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y/o estéricas de un grupo fosfato. En algunas modalidades, un análogo de fosfato se ubica en el nucleótido del extremo terminal 5’ de un oligonucleótido en lugar de un fosfato 5', que a menudo es susceptible de eliminación enzimática. En algunas modalidades, un análogo de fosfato 5' contiene un enlace resistente a la fosfatasa. Los ejemplos de análogos de fosfato incluyen, pero no se limitan a, 5' fosfonatos, tal como 5' metileno fosfonato (5'-MP) y 5'-(E)-vinilfosfonato (5'-VP). En algunas modalidades, un oligonucleótido tiene un análogo de fosfato en una posición de carbono 4' del azúcar (denominado “análogo de 4’-fosfato”) en un nucleótido del extremo terminal 5′. Un ejemplo de un análogo de 4'-fosfato es el oximetilfosfonato, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo se une al resto de azúcar (por ejemplo, en su carbono 4') o análogo de este. Ver, por ejemplo, solicitud de patente provisional de EE. UU. núm. 62/383,207 (presentada el 2 de septiembre de 2016) y 62/393,401 (presentada el 12 de septiembre de 2016). Se han desarrollado otras modificaciones para el extremo terminal 5' de los oligonucleótidos (ver, por ejemplo, solicitud de patente internacional núm. WO 2011/133871; patente de EE. UU. núm. 8,927,513; y Prakash y otros Nucleic Acids Res. (2015); 43: 2993-3011).

Como se usa en la presente descripción, "expresión reducida" de un gen (por ejemplo, NR1H3) se refiere a una disminución en la cantidad o el nivel del transcripto de ARN (por ejemplo, ARNm de NR1H3) o la proteína codificada por el gen y/o una disminución en la cantidad o el nivel de actividad del gen en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto, en comparación con una referencia apropiada (por ejemplo, una célula, población de células, muestra o sujeto de referencia). Por ejemplo, el acto de poner en contacto una célula con un oligonucleótido en la presente descripción (por ejemplo, un oligonucleótido que comprende una hebra antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos que comprende el ARNm de NR1H3) puede resultar en una disminución en la cantidad o nivel de ARNm, proteína y/o actividad de NR1H3 (por ejemplo, mediante degradación de ARNm de NR1H3 por la vía de ARNi) en comparación con una célula que no se trata con el oligonucleótido. De manera similar, y como se usa en la presente descripción, "reducir la expresión" se refiere a un acto que da como resultado una expresión reducida de un gen (por ejemplo, NR1H3).

Como se usa en la presente descripción, “reducción de la expresión de NR1H3” se refiere a una disminución en la cantidad o nivel de ARNm de NR1H3, proteína de NR1H3 y/o actividad de NR1H3 en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto en comparación con una referencia apropiada (por ejemplo, una célula de referencia, una población de células, una muestra o un sujeto).

Como se usa en la presente descripción, "región de complementariedad" se refiere a una secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido) que es suficientemente complementaria a una secuencia antiparalela de nucleótidos para permitir la hibridación entre las dos secuencias de nucleótidos en condiciones de hibridación apropiadas (por ejemplo, en un tampón de fosfato, en una célula, etc..). En algunas modalidades, un oligonucleótido en la presente descripción comprende una secuencia de direccionamiento que tiene una región de complementariedad a una secuencia diana de ARNm.

Como se usa en la presente descripción, “ribonucleótido” se refiere a un nucleótido que tiene una ribosa como su azúcar pentosa, que contiene un grupo hidroxilo en su posición 2'. Un ribonucleótido modificado es un ribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos de los de la posición 2', que incluyen modificaciones o sustituciones en o de la ribosa, el grupo fosfato o la base.

Como se usa en la presente descripción, "oligonucleótido de ARNi" se refiere a (a) un oligonucleótido bicatenario que tiene una hebra sentido (pasajera) y una hebra antisentido (guía), en donde la hebra antisentido o parte de la hebra antisentido es utilizada por la endonucleasa Argonauta 2 (Ago2) en la escisión de un ARNm diana (por ejemplo, ARNm de NR1H3) o (b) un oligonucleótido monocatenario que tiene una sola hebra antisentido, donde esa hebra antisentido (o parte de esa hebra antisentido) es utilizada por la endonucleasa Ago2 en la escisión de un ARNm diana (por ejemplo, ARNm de NR1H3).

Como se usa en la presente descripción, "hebra" se refiere a una única secuencia contigua de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces internucleotídicos (por ejemplo, enlaces fosfodiéster o enlaces fosforotioato). En algunas modalidades, una hebra tiene dos extremos libres (por ejemplo, un extremo 5′ y un extremo 3′).

Como se usa en la presente descripción, "sujeto" significa cualquier mamífero, que incluye ratones, conejos y seres humanos. En una modalidad, el sujeto es un ser humano o NHP. Además, “individuo” o “paciente” pueden usarse indistintamente con “sujeto”.

Como se usa en la presente descripción, “sintético” se refiere a un ácido nucleico u otra molécula que se sintetiza artificialmente (por ejemplo, mediante el uso de una máquina (por ejemplo, un sintetizador de ácido nucleico de estado sólido)) o que de cualquier otra manera no derive de una fuente natural (por ejemplo, una célula u organismo) que normalmente produce la molécula.

Como se usa en la presente descripción, “ligando de direccionamiento” se refiere a una molécula (por ejemplo, un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido) que se une selectivamente a una molécula afín (por ejemplo, un receptor) de un tejido o célula de interés y que puede conjugarse con otra sustancia con el fin de dirigir la otra sustancia al tejido o célula de interés. Por ejemplo, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento puede conjugarse con un oligonucleótido con el fin de dirigir el oligonucleótido a un tejido o célula específicos de interés. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se une selectivamente a un receptor de la superficie celular. En consecuencia, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento cuando se conjuga con un oligonucleótido facilita el suministro del oligonucleótido en una célula particular a través de la unión selectiva a un receptor que se expresa en la superficie de la célula y la internalización endosómica del complejo que comprende el oligonucleótido, el ligando de direccionamiento y el receptor en la célula. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un oligonucleótido mediante un enlazador que se escinde después o durante la internalización celular de manera que el oligonucleótido se libera del ligando de direccionamiento en la célula. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento comprende al menos un resto GalNAc y se dirige al hígado y a las células hepáticas humanas (por ejemplo, hepatocitos humanos).

Como se usa en la presente descripción, “tetralazo” se refiere a un lazo que aumenta la estabilidad de un híbrido adyacente formado por hibridación de secuencias flanqueantes de nucleótidos. El aumento de la estabilidad es detectable como un aumento de la temperatura de fusión (T_m) de un híbrido con tallo adyacente que es más alta que la T_m del híbrido con tallo adyacente que se espera, en promedio, de un conjunto de lazos de longitud comparable que consisten de secuencias de nucleótidos seleccionadas al azar. Por ejemplo, un tetralazo puede conferir una T_m de al menos aproximadamente 50 °C, al menos aproximadamente 55 °C, al menos aproximadamente 56 °C, al menos aproximadamente 58 °C, al menos aproximadamente 60 °C, al menos aproximadamente 65 °C, o al menos aproximadamente 75 °C en Na_2HPO_4 10 mM a una horquilla que comprende un híbrido de al menos 2 pares de bases (pb) de longitud. En algunas modalidades, un tetralazo puede conferir una Tm de al menos aproximadamente 50 °C, al menos aproximadamente 55 °C, al menos aproximadamente 56 °C, al menos aproximadamente 58 °C, al menos aproximadamente 60 °C, al

menos aproximadamente 65 °C, o al menos aproximadamente 75 °C en NaH_2PO_4 10 mM a una horquilla que comprende un híbrido de al menos 2 pares de bases (pb) de longitud. En algunas modalidades, un tetralazo puede estabilizar un pb en un híbrido con tallo adyacente mediante interacciones de apilamiento. En adición, las interacciones entre los nucleótidos en un tetralazo incluyen, pero no se limitan a, apareamiento de bases no Watson-Crick, interacciones de apilamiento, enlaces de hidrógeno e interacciones de contacto (Cheong y otros, Nature (1990); 346: 680-82; y Heus y Pardi Science (1991); 253: 191-94). En algunas modalidades, un tetralazo comprende o consiste de 3 a 6 nucleótidos y típicamente tiene de 4 a 5 nucleótidos. En determinadas modalidades, un tetralazo comprende o consiste de 3, 4, 5 o 6 nucleótidos, que pueden o no estar modificados (por ejemplo, que pueden o no estar conjugados con un resto de direccionamiento). En una modalidad, un tetralazo consiste de 4 nucleótidos. Puede usarse cualquier nucleótido en el tetralazo y los símbolos IUPAC-IUB estándar para tales nucleótidos pueden usarse como se describió en Cornish-Bowden Nucleic Acids Res. (1985); 13: 3021-30. Por ejemplo, la letra “N” puede usarse para indicar que cualquier base puede estar en esa posición, la letra “R” puede usarse para mostrar que A (adenina) o G (guanina) pueden estar en esa posición, y “B” puede usarse para mostrar que C (citosina), G (guanina) o T (timina) pueden estar en esa posición. Los ejemplos de tetralazos incluyen la familia de tetralazos UNCG (por ejemplo, UUCG), la familia GNRA de tetralazos (por ejemplo, GAAA) y el tetralazo CUUG (Woese y otros Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990); 87: 8467-71; Antao y otros Nucleic Acids Res. (1991); 19: 5901-05). Ejemplos de tetralazos de ADN incluyen la familia de tetralazos d(GNNA) (por ejemplo, d(GTTA), la familia de tetralazos d(GNRA)), la familia de tetralazos d(GNAB), la familia de tetralazos d(CNNG) y la familia de tetralazos d(TNCG) (por ejemplo, d(TTCG)). Ver, por ejemplo, Nakano y otros Biochem. (2002); 41: 14281-92; Shinji y otros Nippon Kagakkai Koen Yokoshu (2000); 78: 731. En algunas modalidades, el tetralazo se contiene dentro de una estructura de tetralazo con mella.

Como se usa en la presente descripción, “tratar” o “tratamiento” se refiere al acto de proporcionar atención a un sujeto que lo necesita, por ejemplo, mediante la administración de un agente terapéutico (por ejemplo, un oligonucleótido en la presente descripción) al sujeto, con el propósito de mejorar la salud y/o el bienestar del sujeto con respecto a una afección existente (por ejemplo, una enfermedad, trastorno) o para prevenir o disminuir la posibilidad de que ocurra una afección. En algunas modalidades, el tratamiento implica reducir la frecuencia o la gravedad de al menos un signo, síntoma o factor contribuyente de una afección (por ejemplo, enfermedad, trastorno) que experimenta un sujeto.

EJEMPLOS

Si bien la descripción se ha descrito con referencia a las modalidades específicas que se exponen en los siguientes ejemplos, los expertos en la técnica deben entender que pueden realizarse varios cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la descripción. Además, los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la descripción de ninguna manera. Además, podrán realizarse modificaciones para adaptarse a una situación, material, composición de la materia, proceso, etapa o etapas del proceso, al objetivo, espíritu y alcance de la descripción. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de la descripción. Se utilizaron técnicas estándar bien conocidas en la técnica o las técnicas descritas específicamente más abajo.

Ejemplo 1: Preparación de oligonucleótidos de ARNi

Síntesis y purificación de oligonucleótidos

Los oligonucleótidos (oligonucleótidos de ARNi) que se describen en los Ejemplos anteriores se sintetizan químicamente mediante el uso de métodos que se describen en la presente descripción. Generalmente, los oligonucleótidos de ARNi se sintetizan mediante el uso de métodos de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida como se describe para los ARNip de 19-23 mer (ver, por ejemplo, Scaringe y otros Nucleic Acids Res. (1990); 18: 5433-41 y Usman y otros J. Am. Chem. Soc. (1987); 109: 7845-45; ver, además, patentes de Estados Unidos núms. 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 y 6,469,158) en adición a usar la síntesis de fosforamidita conocida (ver, por ejemplo Hughes y Ellington Cold Spring Harb. Perspect. Biol. (2017); 9(1): a023812; Beaucage S.L., Caruthers M.H. Studies on Nucleotide Chemistry V: Deoxynucleoside Phosphoramidites — A New Class of Key Intermediates for Deoxypolynucleotide Synthesis, Tetrahedron Lett. (1981); 22: 1859–62. doi:10.1016/S0040-4039(01)90461-7). Los oligonucleótidos de ARNbci que tienen una secuencia central de 19 mer se formatean en construcciones que tienen una hebra sentido de 25 mer y una hebra antisentido de 27 mer para permitir el procesamiento por la maquinaria de ARNi. La secuencia central de 19 mer es complementaria a una región en el ARNm de NR1H3.

Se sintetizaron hebras de ARN individuales y se purificaron por HPLC de acuerdo con métodos estándar (Integrated DNA Technologies; Coralville, IA). Por ejemplo, los oligonucleótidos de ARN se sintetizaron mediante el uso de química de fosforamidita en fase sólida, se desprotegieron y desalinizaron en columnas NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ) mediante el uso

de técnicas estándar (Damha y Olgivie Methods Mol. Biol. (1993); 20: 81-114; Wincott y otros Nucleic Acids Res. (1995); 23: 2677-84). Los oligómeros se purificaron mediante el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (IE-HPLC) en una columna Amersham Source 15Q (1.0 cm x 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech) mediante el uso de un gradiente lineal por etapas de 15 min. El gradiente varió de 90:10 de los tampones A:B a 52:48 de los tampones A:B, donde el tampón A es Tris 100 mM pH 8.5 y el tampón B es Tris 100 mM pH 8.5, NaCl 1 M. Las muestras se monitorearon a 260 nm y los picos correspondientes a las especies de oligonucleótidos de longitud completa se recolectaron, agruparon, desalinizaron en columnas NAP-5 y liofilizaron.

La pureza de cada oligómero se determina mediante electroforesis capilar (CE) en un Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA). Los capilares CE tienen un diámetro interior de 100 μm y contienen gel 100R para ADNmc (Beckman-Coulter). Típicamente, se inyectaron aproximadamente 0,6 nmoles de oligonucleótido en un capilar, se corrieron en un campo eléctrico de 444 V/cm y se detectaron mediante absorbancia UV a 260 nm. El tampón de corrida de Tris Borato 7 M-urea desnaturalizante se adquirió de Beckman-Coulter. Se obtuvieron oligorribonucleótidos que tenían una pureza de al menos el 90 % según lo evaluado por CE para usar en los experimentos que se describen más abajo. La identidad del compuesto se verificó mediante espectroscopía de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) en una estación de trabajo de bioespectrometría Voyager DE™ (Applied Biosystems; Foster City, CA) de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante. Se obtuvieron masas moleculares relativas de todos los oligómeros, a menudo dentro del 0.2 % de la masa molecular esperada.

Preparación de híbridos

Los oligómeros de ARN monocatenario se resuspendieron (por ejemplo, a una concentración de 100 μM) en tampón híbrido que consiste en acetato de potasio 100 mM, HEPES 30 mM, pH 7.5. Se mezclaron hebras sentido y antisentido complementarias en cantidades molares iguales para producir una solución final de, por ejemplo, híbrido 50 μM. Las muestras se calentaron a 100 °C durante 5' en tampón de ARN (IDT) y se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente antes de su uso. Los oligonucleótidos de ARNi se almacenaron a −20 °C. Los oligómeros de ARN monocatenario se almacenaron liofilizados o en agua libre de nucleasas a −80 °C.

Ejemplo 2: Generación de oligonucleótidos de ARNi bicatenario dirigidos a NR1H3

Identificación de secuencias diana del ARNm de NR1H3

El miembro 3 del grupo H de la subfamilia 1 de receptores nucleares (NR1H3) es una proteína que regula la función de los macrófagos, la homeostasis de los lípidos y la inflamación. Para generar inhibidores oligonucleotídicos de ARNi contra la expresión de NR1H3, se utilizó un algoritmo basado en computadora para identificar computacionalmente las secuencias diana de ARNm de NR1H3 adecuadas para examinar la inhibición de la expresión de NR1H3 por la vía del ARNi. El algoritmo proporcionó secuencias de hebras guía (antisentido) de oligonucleótidos de ARNi, cada una de las cuales tenía una región de complementariedad con una secuencia diana de NR1H3 adecuada del ARNm de NR1H3 humano. Algunas de las secuencias de hebras guía identificadas por el algoritmo también eran complementarias a la correspondiente secuencia diana de NR1H3 de mono y/o ARNm de NR1H3 de ratón. Se prevé que los oligonucleótidos de ARNi para NR1H3 que comprenden una región de complementariedad con secuencias diana del ARNm de NR1H3 homólogas con similitud de secuencia de nucleótidos tengan la capacidad de dirigirse a los ARNm de NR1H3 homólogos.

Los oligonucleótidos de ARNi (formateados como oligonucleótidos de DsiARN) se generaron como se describe en el ejemplo 1 para su evaluación *in vitro*. Cada DsiARN se generó con el mismo patrón de modificación, y cada uno con una hebra guía única que tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de NR1H3 identificada por el algoritmo. Las modificaciones para el DsiARN sentido y antisentido incluyeron lo siguiente (X- cualquier nucleótido; m- nucleótido modificado con 2'-O-metilo; r- nucleótido modificado con ribosilo):

Hebra sentido:

rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXXX

Hebra antisentido:

mXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXmXmX

Ensayos basados en células *in vitro*

La capacidad de cada uno de los DsiARN modificados en la tabla 1 para reducir el ARNm de NR1H3 se midió mediante el uso de ensayos basados en células *in vitro*. Brevemente, las células Huh-7 humanas que expresan el gen NR1H3 endógeno humano se transfectaron con cada uno de los DsiARN mencionados en la tabla 1 a 1 nM en pocillos separados de una placa de cultivo celular de múltiples pocillos. Las células se mantuvieron durante 24 horas después de la transfección con el DsiARN modificado, y después la cantidad restante de ARNm de NR1H3 de las células transfectadas se determinó mediante un ensayo RT-qPCR. El ensayo usó los siguientes cebadores y sonda normalizados respecto a la media geométrica de dos genes de referencia HPRT1 y SFRS9:

Directo-1198 GTTATAACCGGGAAGACTTTGC (SEQ ID NO: 1122); Inverso-1326: TGATAGCAATGAGCAAGGCA (SEQ ID NO:1123); Sonda-1253: ATGGCCCTGGAGAACTCGAAGATG (SEQ ID NO:1124). El par de cebadores se analizó para determinar el % de ARN restante como se muestra en la Tabla 1. Los DsiARN que dieron como resultado menos que o igual al 10 % del ARNm de NR1H3 restante en las células transfectadas con DsiARN en comparación con las células transfectadas de forma simulada se consideraron como "aciertos" de DsiARN. El ensayo basado en células HuH-7 que evalúa la capacidad de los DsiARN mencionados en la tabla 1 para inhibir la expresión de NR1H3 identificó varios DsiARN candidatos.

En conjunto, estos resultados muestran que los DsiARN diseñados para dirigirse al ARNm de NR1H3 humano inhiben la expresión de NR1H3 en las células, según se determinó por una cantidad reducida de ARNm de NR1H3 en células transfectadas con DsiARN con relación a las células de control. Estos resultados demuestran que las secuencias de nucleótidos que comprenden el DsiARN son útiles para generar oligonucleótidos de ARNi para inhibir la expresión de NR1H3. Además, estos resultados demuestran que múltiples secuencias diana de ARNm de NR1H3 son adecuadas para la inhibición mediada por ARNi de la expresión de NR1H3.

Tabla 1.Resultados del cribado *in vitro*

			NR1H3-F1198	
SED ID NO (hebra sentido)	SEQ ID NO (hebra antisentido)	Nombre del DsiARN	% restante	SEM
1	385	NR1H3-764-784-861	8.9	4.43
2	386	NR1H3-766-786-863	16.25	3.11
3	387	NR1H3-789-809-886	15.08	1.03
4	388	NR1H3-790-810-887	18.74	3.03
5	389	NR1H3-791-811-888	40.34	2.62
6	390	NR1H3-792-812-889	32.44	4.47
7	391	NR1H3-793-813-890	33.77	2.89
8	392	NR1H3-795-815-892	10.87	4.86
9	393	NR1H3-796-816-893	14.94	1.85
10	394	NR1H3-797-817-894	45.07	9.79
11	395	NR1H3-798-818-895	17.91	4.71

12	396	NR1H3-799-819-896	17.87	2.13
13	397	NR1H3-802-822-899	8.47	3.71
14	398	NR1H3-803-823-900	26.43	3.01
15	399	NR1H3-804-824-901	13.60	2.34
16	400	NR1H3-806-826-903	47.05	7.86
17	401	NR1H3-808-828-905	14.07	1.86
18	402	NR1H3-809-829-906	37.06	10.23
19	403	NR1H3-810-830-907	27.90	12.22
20	404	NR1H3-811-831-908	41.69	8.58
21	405	NR1H3-813-833-910	29.81	2.83
22	406	NR1H3-844	22.31	3.43
23	407	NR1H3-895-915-992	13.4	2.84
24	408	NR1H3-898-918-995	21.63	3.63
25	409	NR1H3-915-935	23.64	3.59
26	410	NR1H3-917-937	13.58	3.29
27	411	NR1H3-922-942	21.35	3.75
28	412	NR1H3-924-944	32.89	16.44
29	413	NR1H3-925-945	15.74	4.69
30	414	NR1H3-927-947	26.60	5.18
31	415	NR1H3-928-948	14.55	3.21
32	416	NR1H3-929-949	9.89	1.40
33	417	NR1H3-930-950	26.20	3.86
34	418	NR1H3-931-951	27.44	1.62
35	419	NR1H3-932-952	12.31	6.33
36	420	NR1H3-933-953	13.29	1.84
37	421	NR1H3-941-961	10.08	2.10
38	422	NR1H3-944-964	13.78	1.05
39	423	NR1H3-945-965	27.16	2.75
40	424	NR1H3-946-966	15.99	1.88
41	425	NR1H3-947-967	8.63	3.01

42	426	NR1H3-949-969	17.43	1.64
43	427	NR1H3-951-971	9.66	1.70
44	428	NR1H3-952-972	9.92	1.39
45	429	NR1H3-953-973	21.75	4.12
46	430	NR1H3-1151-1171	18.83	2.78
47	431	NR1H3-1153-1173	78.76	9.71
48	432	NR1H3-1154-1174	45.38	5.78
49	433	NR1H3-1155-1175	23.72	2.37
50	434	NR1H3-1156-1176	23.75	2.37
51	435	NR1H3-1157-1177	67.42	6.83
52	436	NR1H3-1158-1178	17.98	2.57
53	437	NR1H3-1159-1179	17.47	2.49
54	438	NR1H3-1160-1180	9.14	1.61
55	439	NR1H3-1161-1181	22.52	2.41
56	440	NR1H3-1162-1182	10.89	1.66
57	441	NR1H3-1163-1183	38.50	7.62
58	442	NR1H3-1164-1184	23.52	9.14
59	443	NR1H3-1165-1185	22.81	3.68
60	444	NR1H3-1166-1186	23.01	4.64
61	445	NR1H3-1167-1187	50.54	10.76
62	446	NR1H3-1169-1189	15.60	2.02
63	447	NR1H3-1170-1190	22.78	5.79
64	448	NR1H3-1171-1191	80.98	9.76
65	449	NR1H3-1173-1193	16.14	4.16
66	450	NR1H3-1175-1195	45.81	7.47
67	451	NR1H3-1176-1196	18.32	4.59
68	452	NR1H3-1177-1197	26.85	5.22
69	453	NR1H3-1178-1198	63.10	17.52
70	454	NR1H3-1179-1199	12.86	1.65
71	455	NR1H3-1180-1200	20.97	4.62

72	456	NR1H3-1181-1201	16.21	4.23
73	457	NR1H3-1182-1202	30.61	5.64
74	458	NR1H3-1183-1203	30.96	6.72
75	459	NR1H3-1184-1204	23.71	6.05
76	460	NR1H3-1185-1205	14.77	1.30
77	461	NR1H3-1186-1206	19.94	6.28
78	462	NR1H3-1187-1207	14.48	1.77
79	463	NR1H3-1188-1208	37.28	3.76
80	464	NR1H3-1190-1210	38.58	4.63
81	465	NR1H3-1191-1211	15.02	2.19
82	466	NR1H3-1192-1212	51.23	7.43
83	467	NR1H3-1193-1213	17.05	3.23
84	468	NR1H3-1194-1214	31.91	6.24
85	469	NR1H3-1196-1216	32.00	9.03
86	470	NR1H3-1197-1217	8.36	2.55
87	471	NR1H3-1198-1218	29.10	4.48
88	472	NR1H3-1199-1219	13.22	2.89
89	473	NR1H3-1200-1220	8.59	2.38
90	474	NR1H3-1203-1223	15.92	3.29
91	475	NR1H3-1204-1224	5.07	0.83
92	476	NR1H3-1207-1227	3.54	2.18
93	477	NR1H3-1211-1231	1.88	1.19
94	478	NR1H3-1212-1232	17.48	7.55
95	479	NR1H3-1213-1233	8.32	4.17
96	480	NR1H3-1214-1234	16.53	1.70
97	481	NR1H3-1215-1235	11.84	1.93
98	482	NR1H3-1216-1236	9.48	1.67
99	483	NR1H3-1217-1237	11.9	2.34
100	484	NR1H3-1218-1238	8.45	1.98
101	485	NR1H3-1219-1239	6.80	1.35

102	486	NR1H3-1220-1240	3.60	1.88
103	487	NR1H3-1222-1242	8.53	1.67
104	488	NR1H3-1223-1243	12.69	1.63
105	489	NR1H3-1224-1244	6.15	2.42
106	490	NR1H3-1225-1245	9.72	3.87
107	491	NR1H3-1226-1246	47.24	5.54
108	492	NR1H3-1227-1247	13.80	2.63
109	493	NR1H3-1228-1248	6.76	1.78
110	494	NR1H3-1229-1249	8.75	2.71
111	495	NR1H3-1232-1252	36.21	3.20
112	496	NR1H3-1233-1253	20.37	2.75
113	497	NR1H3-1234-1254	18.42	1.50
114	498	NR1H3-1235-1255	16.37	1.48
115	499	NR1H3-1236-1256	58.83	6.78
116	500	NR1H3-1237-1257	16.03	2.29
117	501	NR1H3-1238-1258	19.29	5.59
118	502	NR1H3-1241-1261	12.44	2.25
119	503	NR1H3-1242-1262	29.53	10.05
120	504	NR1H3-1243-1263	6.22	5.33
121	505	NR1H3-1244-1264	5.51	0.94
122	506	NR1H3-1245-1265	15.00	2.82
123	507	NR1H3-1246-1266	10.14	2.84
124	508	NR1H3-1247-1267	13.70	3.55
125	509	NR1H3-1248-1268	37.81	4.12
126	510	NR1H3-1250-1270	10.08	2.10
127	511	NR1H3-1251-1271	6.50	0.47
128	512	NR1H3-1252-1272	3.35	0.65
129	513	NR1H3-1253-1273	14.22	1.35
130	514	NR1H3-1256-1276	8.26	1.63
131	515	NR1H3-1258-1278	7.38	1.26

132	516	NR1H3-1259-1279	4.72	1.13
133	517	NR1H3-1261-1281	4.39	1.31
134	518	NR1H3-1262-1282	27.66	5.46
135	519	NR1H3-1265-1285	3.35	1.10
136	520	NR1H3-1266-1286	4.91	0.83
137	521	NR1H3-1267-1287	21.91	4.48
138	522	NR1H3-1268-1288	21.59	3.96
139	523	NR1H3-1269-1289	11.31	1.44
140	524	NR1H3-1270-1290	9.87	5.24
141	525	NR1H3-1271-1291	6.95	1.9
142	526	NR1H3-1272-1292	7.07	0.99
143	527	NR1H3-1273-1293	11.01	3.72
144	528	NR1H3-1275-1295	18.49	2.31
145	529	NR1H3-1276-1296	17.77	3.25
146	530	NR1H3-1277-1297	18.20	1.62
147	531	NR1H3-1278-1298	9.35	1.70
148	532	NR1H3-1279-1299	8.96	1.60
149	533	NR1H3-1280-1300	19.16	3.95
150	534	NR1H3-1281-1301	12.33	1.94
151	535	NR1H3-1282-1302	40.52	7.51
152	536	NR1H3-1283-1303	15.26	7.23
153	537	NR1H3-1284-1304	37.09	9.79
154	538	NR1H3-1285-1305	29.28	4.88
155	539	NR1H3-1286-1306	41.56	4.92
156	540	NR1H3-1288-1308	68.84	4.13
157	541	NR1H3-1289-1309	34.44	10.86
158	542	NR1H3-1290-1310	17.67	3.83
159	543	NR1H3-1291-1311	21.47	2.26
160	544	NR1H3-1292-1312	41.99	7.72
161	545	NR1H3-1293-1313	13.77	1.40

162	546	NR1H3-1294-1314	20.97	3.76
163	547	NR1H3-1295-1315	14.39	3.21
164	548	NR1H3-1296-1316	28.04	10.25
165	549	NR1H3-1297-1317	12.70	2.20
166	550	NR1H3-1338-1358	22.20	4.81
167	551	NR1H3-1339-1359	7.86	1.5
168	552	NR1H3-1340-1360	4.72	1.10
169	553	NR1H3-1341-1361	11.49	4.26
170	554	NR1H3-1342-1362	4.84	1.18
171	555	NR1H3-1343-1363	17.05	4.21
172	556	NR1H3-1344-1364	13.83	6.27
173	557	NR1H3-1345-1365	9.55	1.22
174	558	NR1H3-1346-1366	4.54	1.14
175	559	NR1H3-1347-1367	6.47	1.87
176	560	NR1H3-1377-1443	46.13	5.08
177	561	NR1H3-1379-1445	28.21	2.69
178	562	NR1H3-1383-1449	27.33	3.23
179	563	NR1H3-1384-1450	27.81	4.58
180	564	NR1H3-1385-1451	44.36	4.37
181	565	NR1H3-1387-1453	15.50	2.5
182	566	NR1H3-1388-1454	46.03	6.42
183	567	NR1H3-1391-1457	20.33	2.82
184	568	NR1H3-1393-1459	27.25	2.95
185	569	NR1H3-1394-1460	11.31	2.71
186	570	NR1H3-1395-1461	30.82	3.24
187	571	NR1H3-1396-1462	34.98	4.45
188	572	NR1H3-1397-1463	41.12	4.28
189	573	NR1H3-1398-1464	14.14	2.79
190	574	NR1H3-1399-1465	14.46	2.61
191	575	NR1H3-1400-1466	49.48	5.89

192	576	NR1H3-1401-1467	21.19	3.39
193	577	NR1H3-1402-1468	14.17	2.73
194	578	NR1H3-1403-1469	18.25	1.29
195	579	NR1H3-1404-1470	34.21	2.29
196	580	NR1H3-1406-1472	46.79	7.22
197	581	NR1H3-1407-1473	13.59	2.47
198	582	NR1H3-1408-1474	44.63	5.37
199	583	NR1H3-1410-1476	43.93	9.37
200	584	NR1H3-1411-1477	28.12	4.11
201	585	NR1H3-1412-1478	50.22	11.35
202	586	NR1H3-1413-1479	45.56	6.23
203	587	NR1H3-1414-1480	56.42	9.61
204	588	NR1H3-1415-1481	32.43	10.32
205	589	NR1H3-1416-1482	16.66	2.27
206	590	NR1H3-1417-1483	31.84	4.71
207	591	NR1H3-1418-1484	7.07	0.80
208	592	NR1H3-1419-1485	69.83	8.81
209	593	NR1H3-1420-1486	16.01	5.34
210	594	NR1H3-1421-1487	38.29	6.31
211	595	NR1H3-1422-1488	80.48	13.59
212	596	NR1H3-1423-1489	9.79	1.47
213	597	NR1H3-1424-1490	9.36	1.84
214	598	NR1H3-1425-1491	22.14	3.77
215	599	NR1H3-1426-1492	9.86	2.14
216	600	NR1H3-1427-1493	18.88	6.80
217	601	NR1H3-1428-1494	17.55	5.52
218	602	NR1H3-1429-1495	2.77	1.08
219	603	NR1H3-1430-1496	19.29	3.14
220	604	NR1H3-1431-1497	8.66	3.71
221	605	NR1H3-1432-1498	19.76	3.07

222	606	NR1H3-1433-1499	3.37	2.29
223	607	NR1H3-1434-1500	77.93	11.83
224	608	NR1H3-1435-1501	14.53	5.77
225	609	NR1H3-1436-1502	11.42	2.45
226	610	NR1H3-1437-1503	4.97	1.57
227	611	NR1H3-1438-1504	7.40	1.89
228	612	NR1H3-1439-1505	3.26	0.97
229	613	NR1H3-1440-1506	40.21	5.31
230	614	NR1H3-1442-1508	50.09	3.47
231	615	NR1H3-1443-1509	11.50	5.54
232	616	NR1H3-1444-1510	29.36	15.66
233	617	NR1H3-1445-1511	47.59	6.76
234	618	NR1H3-1446-1512	2.37	0.65
235	619	NR1H3-1447-1513	10.29	4.95
236	620	NR1H3-1448-1514	45.74	4.52
237	621	NR1H3-1449-1515	35.27	4.39
238	622	NR1H3-1450-1516	39.10	5.63
239	623	NR1H3-1451-1517	9.58	2.83
240	624	NR1H3-1452-1518	64.45	15.14
241	625	NR1H3-1453-1519	14.78	2.76
242	626	NR1H3-1454-1520	5.01	2.14
243	627	NR1H3-1455-1521	21.75	3.59
244	628	NR1H3-1456-1522	9.11	2.01
245	629	NR1H3-1457-1523	7.52	3.29
246	630	NR1H3-1459-1525	7.81	1.75
247	631	NR1H3-1460-1526	4.57	1.07
248	632	NR1H3-1461-1527	30.77	4.42
249	633	NR1H3-1462-1528	6.29	1.92
250	634	NR1H3-1463-1529	2.58	0.85
251	635	NR1H3-1465-1531	4.17	1.14

252	636	NR1H3-1466-1532	15.04	1.90
253	637	NR1H3-1468-1534	14.47	1.37
254	638	NR1H3-1469-1535	14.04	2.26
255	639	NR1H3-1471-1537	14.94	1.55
256	640	NR1H3-1472-1538	45.97	3.01
257	641	NR1H3-1473-1539	19.37	8.93
258	642	NR1H3-1474-1540	9.53	2.70
259	643	NR1H3-1475-1541	3.21	1.94
260	644	NR1H3-1476-1542	11.27	4.12
261	645	NR1H3-1477-1543	14.30	2.78
262	646	NR1H3-1478-1544	13.06	3.66
263	647	NR1H3-1479-1545	3.97	0.86
264	648	NR1H3-1480-1546	4.82	1.41
265	649	NR1H3-1481-1547	2.81	0.57
266	650	NR1H3-1483-1549	5.56	1.60
267	651	NR1H3-1484-1550	20.18	2.39
268	652	NR1H3-1485-1551	3.52	2.10
269	653	NR1H3-1486-1552	13.41	1.81
270	654	NR1H3-1487-1553	25.35	3.42
271	655	NR1H3-1488-1554	28.45	6.63
272	656	NR1H3-1489-1555	15.31	5.00
273	657	NR1H3-1491-1557	6.33	1.03
274	658	NR1H3-1492-1558	20.75	4.42
275	659	NR1H3-1494-1560	24.97	4.76
276	660	NR1H3-1505-1571	38.74	5.88
277	661	NR1H3-1507-1573	9.42	2.29
278	662	NR1H3-1508-1574	36.57	6.54
279	663	NR1H3-1509-1575	29.82	5.45
280	664	NR1H3-1510-1576	19.45	3.79
281	665	NR1H3-1511-1577	23.73	3.3

282	666	NR1H3-1512-1578	42.41	7.68
283	667	NR1H3-1513-1579	33.80	5.58
284	668	NR1H3-1514-1580	26.85	4.79
285	669	NR1H3-1515-1581	3.95	0.84
286	670	NR1H3-1516-1582	16.48	3.36
287	671	NR1H3-1517-1583	4.38	1.57
288	672	NR1H3-1518-1584	3.43	1.32
289	673	NR1H3-1519-1585	5.73	1.72
290	674	NR1H3-1520-1586	14.37	1.95
291	675	NR1H3-1521-1587	15.60	9.44
292	676	NR1H3-1522-1588	14.40	3.9
293	677	NR1H3-1523-1589	9.60	2.11
294	678	NR1H3-1525-1591	13.51	4.15
295	679	NR1H3-1526-1592	50.59	16.74
296	680	NR1H3-1527-1593	8.47	4.27
297	681	NR1H3-1528-1594	25.44	3.59
298	682	NR1H3-1529-1595	12.55	2.77
299	683	NR1H3-1530-1596	11.6	3.15
300	684	NR1H3-1531-1597	6.14	2.83
301	685	NR1H3-1532-1598	15.35	4.55
302	686	NR1H3-1533-1599	3.13	3
303	687	NR1H3-1534-1600	8.51	3.07
304	688	NR1H3-1535-1601	1.48	0.67
305	689	NR1H3-1536-1602	30.02	10.69
306	690	NR1H3-1537-1603	17.55	6.31
307	691	NR1H3-1538-1604	21.90	1.81
308	692	NR1H3-1539-1605	28.62	6.45
309	693	NR1H3-1540-1606	19.29	5.08
310	694	NR1H3-1541-1607	10.51	2.94
311	695	NR1H3-1542-1608	8.39	6.98

312	696	NR1H3-1543-1609	5.68	3.86
313	697	NR1H3-1544-1610	23.78	4.02
314	698	NR1H3-1545-1611	3.93	1.19
315	699	NR1H3-1546-1612	11.55	1.89
316	700	NR1H3-1547-1613	16.77	3.13
317	701	NR1H3-1548-1614	10.86	7.45
318	702	NR1H3-1549-1615	33.40	8.27
319	703	NR1H3-1550-1616	13.98	3.23
320	704	NR1H3-1551-1617	32.11	9.43
321	705	NR1H3-1553-1619	43.83	11.06
322	706	NR1H3-1554-1620	5.16	1.29
323	707	NR1H3-1555-1621	89.05	22.10
324	708	NR1H3-1556-1622	33.15	4.79
325	709	NR1H3-1558-1624	15.27	4.11
326	710	NR1H3-1559-1625	15.15	3.47
327	711	NR1H3-1560-1626	34.65	4.83
328	712	NR1H3-1561-1627	63.67	7.04
329	713	NR1H3-1562-1628	16.78	10.54
330	714	NR1H3-1563-1629	26.54	9.20
331	715	NR1H3-1564-1630	34.34	14.27
332	716	NR1H3-1565-1631	89.42	16.51
333	717	NR1H3-1567-1633	66.56	5.80
334	718	NR1H3-1569-1635	39.41	11.96
335	719	NR1H3-1570-1636	25.11	4.45
336	720	NR1H3-1572-1638	24.43	4.3
337	721	NR1H3-1573-1639	13.36	2.16
338	722	NR1H3-1574-1640	82.95	11.20
339	723	NR1H3-1577-1643	35.42	6.60
340	724	NR1H3-1579-1645	18.88	2.81
341	725	NR1H3-1580-1646	21.56	5.67

342	726	NR1H3-1581-1647	4.90	1.52
343	727	NR1H3-1582-1648	10.89	3.83
344	728	NR1H3-1583-1649	13.79	6.45
345	729	NR1H3-1584-1650	16.62	7.10
346	730	NR1H3-1585-1651	5.99	2.91
347	731	NR1H3-1586-1652	3.86	0.94
348	732	NR1H3-1587-1653	4.72	0.90
349	733	NR1H3-1588-1654	2.35	0.39
350	734	NR1H3-1589-1655	47.09	6.4
351	735	NR1H3-1590-1656	12.18	2.49
352	736	NR1H3-1591-1657	7.90	3.08
353	737	NR1H3-1592-1658	13.57	3.13
354	738	NR1H3-1593-1659	31.19	18.86
355	739	NR1H3-1656-1720	31.57	13.68
356	740	NR1H3-1657-1721	21.24	4.73
357	741	NR1H3-1658-1722	15.81	4.89
358	742	NR1H3-1659-1723	12.33	4.79
359	743	NR1H3-1660-1724	22.98	7.43
360	744	NR1H3-1661-1725	9.37	3.58
361	745	NR1H3-1662-1726	8.29	2.01
362	746	NR1H3-1663-1727	4.60	1.56
363	747	NR1H3-1664-1728	16.48	1.97
364	748	NR1H3-1665-1729	17.41	2.6
365	749	NR1H3-1666-1730	23.86	4.49
366	750	NR1H3-1667-1731	23.67	5.80
367	751	NR1H3-1668-1732	27.34	4.76
368	752	NR1H3-1669-1733	9.25	2.46
369	753	NR1H3-1671-1735	5.99	1.88
370	754	NR1H3-1677-1741	28.16	4.53
371	755	NR1H3-1679-1743	10.30	2.96

372	756	NR1H3-1680-1744	13.50	3.80
373	757	NR1H3-1681-1745	12.10	2.74
374	758	NR1H3-1682-1746	17.59	5.47
375	759	NR1H3-1683-1747	17.57	14.50
376	760	NR1H3-1684-1748	3.97	0.47
377	761	NR1H3-1685-1749	7.55	2.88
378	762	NR1H3-1686-1750	8.97	4.18
379	763	NR1H3-1687-1751	16.24	8.75
380	764	NR1H3-1728-1792	6.44	1.49
381	765	NR1H3-1729-1793	8.96	3.52
382	766	NR1H3-1730-1794	15.41	8.06
383	767	NR1H3-1731-1795	5.40	2.04
384	768	NR1H3-1732-1796	3.85	0.85

Ejemplo 3: Oligonucleótidos de ARNi para NR1H3 conjugados con GalNAc inhiben NR1H3 humano *in vitro*

El ensayo de cribado *in vitro* en el Ejemplo 2 validó la capacidad de DsiARN dirigido a NR1H3 para atenuar el ARNm de NR1H3. Para evaluar adicionalmente la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi contra NR1H3 para inhibir la expresión de ARNm de NR1H3, se generaron oligonucleótidos dirigidos a NR1H3 conjugados con GalNAc mediante el uso de secuencias identificadas por el algoritmo en el ejemplo 2.

Específicamente, un subconjunto de los DsiARN identificados por el algoritmo se usaron para generar los correspondientes oligonucleótidos de ARNi bicatenarios que comprenden una estructura de tetralazo con mella conjugada con GalNAc (denominada en la presente descripción "oligonucleótidos dirigidos a NR1H3 conjugados con GalNAc") o "construcciones GalNAc-NR1H3") que tienen una hebra pasajera de 36 mer y una hebra guía de 22 mer (Tabla 3). Además, dos secuencias de nucleótidos que comprenden la hebra pasajera y la hebra guía tienen un patrón distinto de nucleótidos modificados y enlaces fosforotioato (hebra sentido SEQ ID NO: 945-1032; antisentido SEQ ID NO: 1037 y 1086). Tres de los nucleótidos que comprenden el tetralazo se conjugaron cada uno con un resto GalNAc (CAS núm. 14131-60-3). El patrón de modificación de cada hebra se ilustra más abajo:

Hebra sentido: 5’-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]$_{16}$-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3’.

Hibridada a:

Hebra antisentido: 5’-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3’.

(Clave de modificación: Tabla 2 y [ademX-GalNAc] = nucleótido conjugado con GalNAc)

O, representado como:

Hebra sentido: [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX] [mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

Hibridada a:

Hebra antisentido: [MeFosfonato-4O- mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX] [mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

El resto de las secuencias de nucleótidos que comprenden la hebra pasajera y la hebra guía tienen un segundo patrón distinto de nucleótidos modificados y enlaces fosforotioato (hebra sentido SEQ ID NO: 945-1032; antisentido SEQ ID NO: 1033-1036, 1038-1085 y 1087-1120). Tres de los nucleótidos que comprenden el tetralazo se conjugaron cada uno con un resto GalNAc (CAS núm. 14131-60-3). El patrón de modificación de cada hebra se ilustra más abajo:

Hebra sentido: 5’-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]$_{16}$-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3’.

Hibridada a:

Hebra antisentido: 5’-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3’.

(Clave de modificación: Tabla 2 y [ademX-GalNAc] = nucleótido conjugado con GalNAc)

O, representado como:

Hebra sentido: [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX] [mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

Hibridada a:

Hebra antisentido: [MeFosfonato-4O-mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX] [mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

(Clave de modificación: Tabla 2).

Símbolo	Modificación/enlace
Clave 1	
mX	Nucleótido modificado con 2'-O-metilo
fX	nucleótido modificado con 2’-flúor
enlace -S-	enlace fosforotioato
-	enlace fosfodiéster
[MeFosfonato-4O-mX]	Nucleótido modificado con 5'-metoxifosfonato-4'-oxi
ademA-GalNAc	GalNAc unido a un nucleótido de adenina
Clave 2	
[mXs]	Nucleótido modificado con 2’-O-metilo con un enlace fosforotioato al nucleótido vecino
[fXs]	Nucleótido modificado con 2’-flúor con un enlace fosforotioato al nucleótido vecino
[mX]	Nucleótido modificado con 2’-O-metilo con enlaces fosfodiéster con nucleótidos vecinos
[fX]	Nucleótido modificado con 2’-flúor con enlaces fosfodiéster con nucleótidos vecinos

Se usaron construcciones GalNAc-NR1H3 para evaluar la eficacia de inhibición en células que expresan NR1H3 humano. Específicamente, las células Huh-7 se transfectaron con las construcciones GalNAc-NR1H3 mediante el uso de los métodos descritos en el Ejemplo 2. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3, que demuestran la atenuación exitosa del ARNm de NR1H3 humano con varias construcciones.

Tabla 3.Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a NR1H3 humano conjugados con GalNAc

SED ID NO (hebra sentido modificada)	SED ID NO (hebra antisentido modificada)	Nombre del DsiARN	% restante	SEM
945	1,033	NR1H3-763-783-860	109.29	17.94
946	1,034	NR1H3-765-785-862	57.30	15.34
947	1,035	NR1H3-767-787-864	31.55	7.72
948	1,036	NR1H3-768-788-865	89.93	18.03
949	1,037	NR1H3-769-789-866	18.84	4.39
950	1,038	NR1H3-794-814-891	40.26	12.66
951	1,039	NR1H3-1152-1172-1249	74.17	12.97
952	1,040	NR1H3-1189-1209-1286	47.09	11.14
953	1,041	NR1H3-1195-1215-1292	41.72	9.81
954	1,042	NR1H3-1200-1220-1297	102.50	25.27
955	1,043	NR1H3-1201-1221-1298	28.78	4.63
956	1,044	NR1H3-1202-1222-1299	16.81	5.40
957	1,045	NR1H3-1203-1223-1300	11.40	3.12
958	1,046	NR1H3-1204-1224-1301	10.27	9.33
959	1,047	NR1H3-1205-1225-1302	15.93	5.10
960	1,048	NR1H3-1206-1226-1303	59.82	14.86

962	1,050	NR1H3-1208-1228-1305	10.94	1.83
963	1,051	NR1H3-1209-1229-1306	101.62	23.09
964	1,052	NR1H3-1210-1230-1307	25.85	6.52
965	1,053	NR1H3-1211-1231-1308	29.68	4.19
966	1,054	NR1H3-1212-1232-1309	39.90	13.07
967	1,055	NR1H3-1213-1233-1310	15.16	4.91
968	1,056	NR1H3-1214-1234-1311	25.26	16.03
970	1,058	NR1H3-1221-1241-1318	23.77	6.65
973	1,061	NR1H3-1249-1269-1346	45.75	8.54
975	1,063	NR1H3-1254-1274-1351	36.79	10.59
976	1,064	NR1H3-1255-1275-1352	16.79	4.54
977	1,065	NR1H3-1256-1276-1353	55.93	16.15
978	1,066	NR1H3-1257-1277-1354	90.17	15.01
980	1,068	NR1H3-1260-1280-1357	17.80	2.89
981	1,069	NR1H3-1261-1281-1358	81.65	24.27
982	1,070	NR1H3-1263-1283-1360	15.12	5.37
983	1,071	NR1H3-1264-1284-1361	25.69	6.43
986	1,074	NR1H3-1405-1471-1502	40.51	10.03
987	1,075	NR1H3-1409-1475-1506	43.45	7.797
993	1,081	NR1H3-1458-1524-1555	6.54	1.345
995	1,083	NR1H3-1464-1530-1561	53.64	10.29
996	1,084	NR1H3-1465-1531-1562	33.78	10.83
997	1,085	NR1H3-1467-1533-1564	33.29	19.93
998	1,086	NR1H3-1469-1535-1566	20.17	7.60
999	1,087	NR1H3-1470-1536-1567	34.02	6.95
1,002	1,088	NR1H3-1480-1546-1577	31.73	6.53
1,004	1,092	NR1H3-1482-1548-1579	12.18	3.56
1,009	1,097	NR1H3-1524-1590-1621	28.36	10.49
1,018	1,106	NR1H3-1594-1660-1691	30.67	13.85
1,019	1,107	NR1H3-1595-1661-1692	50.80	8.90
1,020	1,108	NR1H3-1596-1662	56.02	19.49
1,022	1,110	NR1H3-1670-1734	10.71	5.09
1,024	1,112	NR1H3-1672-1736	25.94	11.33
1,025	1,113	NR1H3-1673-1737	53.70	17.23
1,026	1,114	NR1H3-1674-1738	14.48	2.82
1,027	1,115	NR1H3-1675-1739-1766	55.04	10.59
1,028	1,116	NR1H3-1676-1740-1767	33.47	12.90
1,029	1,117	NR1H3-1678-1742-1769	364.22	31.30

Ejemplo 4: Inhibición de la expresión de NR1H3 con oligonucleótidos de ARNi en ratones *in vivo*

Los ensayos de cribado *in vitro* en los ejemplos 2 y 3 validaron la capacidad de los oligonucleótidos dirigidos a NR1H3 para atenuar el ARNm diana. Para confirmar la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi para atenuar NR1H3 in vivo, se utilizó un modelo de ratón HDI. Se evaluaron dos

conjuntos de oligonucleótidos dirigidos a NR1H3 conjugados con GalNAc. Específicamente, un conjunto de oligonucleótidos dirigidos a NR1H3 conjugados con GalNAc se generaron a partir de DsiARN analizados en el Ejemplo 2 (como se muestra en la Tabla 4) y los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc del Ejemplo 3 (como se muestra en la Tabla 5).Ambos conjuntos de construcciones se evaluaron en ratones diseñados para expresar el ARNm de NR1H3 humano de manera transitoria en hepatocitos de hígado de ratón. Brevemente, los ratones CD-1, hembras, de 6-8 semanas de edad (n = 4-5) recibieron la administración por vía subcutánea de los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc indicados a una dosis de 2 mg/kg formulados en PBS. A un grupo de ratones controles (n = 5) se les administró solo PBS. Tres días después (72 horas), a los ratones se les inyectó hidrodinámicamente (HDI) un plásmido de ADN que codificaba el gen NR1H3 humano completo (25 µg) bajo el control de una secuencia promotora ubicua de citomegalovirus (CMV). Un día después de la introducción del plásmido de ADN, se recogieron muestras de hígado de los ratones HDI. El ARN total derivado de estos ratones HDI se sometió a análisis qRT-PCR para determinar los niveles de ARNm de NR1H3 como se describe en el Ejemplo 2. Se midieron los niveles de ARNm tanto para ARNm humano como de ratón. Los valores se normalizaron para la eficiencia de la transfección mediante el uso del gen NeoR incluido en el plásmido de ADN.

Tabla 4.Oligonucleótidos de ARNi para NR1H3 humano conjugados con GalNAc para el cribado HDI

	Hebra sentido no modificada (SED ID NO)	Hebra antisentido no modificada (SED ID NO)	Hebra sentido modificada (SED ID NO)	Hebra antisentido modificada (SED ID NO)
NR1H3-1207-1227	823	911	961	1,049
NR1H3-1220-1240	824	912	969	1,057
NR1H3-1224-1244	825	913	971	1,059
NR1H3-1244-1264	826	914	972	1,060
NR1H3-1252-1272	827	915	974	1,062
NR1H3-1259-1279	828	916	979	1,067
NR1H3-1265-1285	829	917	984	1,072
NR1H3-1266-1286	830	918	985	1,073
NR1H3-1429-1495	831	919	988	1,076
NR1H3-1433-1499	832	920	989	1,077
NR1H3-1437-1503	833	921	990	1,078
NR1H3-1439-1505	834	922	991	1,079
NR1H3-1446-1512	835	923	992	1,080
NR1H3-1463-1529	836	924	994	1,082
NR1H3-1475-1541	837	925	1,000	1,088

NR1H3-1479-1545	838	926	1,001	1,089
NR1H3-1481-1547	839	927	1,003	1,091
NR1H3-1485-1551	840	928	1,005	1,093
NR1H3-1515-1581	1,537	929	1,006	1,094
NR1H3-1517-1583	842	930	1,007	1,095
NR1H3-1518-1584	843	931	1,008	1,096
NR1H3-1533-1599	844	932	1,010	1,098
NR1H3-1535-1601	845	933	1,011	1,099
NR1H3-1545-1611	846	934	1,012	1,100
NR1H3-1554-1620	847	935	1,013	1,101
NR1H3-1581-1647	848	936	1,014	1,102
NR1H3-1586-1652	849	937	1,015	1,103
NR1H3-1587-1653	850	938	1,016	1,104
NR1H3-1588-1654	851	939	1,017	1,105
NR1H3-1663-1727	852	940	1,021	1,109
NR1H3-1671-1735	853	941	1,023	1,111
NR1H3-1684-1748	854	942	1,030	1,118
NR1H3-1731-1795	855	943	1,031	1,119
NR1H3-1732-1796	856	944	1,032	1,120

Tabla 5. Oligonucleótidos de ARNi para NR1H3 humano conjugados con GalNAc para el cribado HDI

	Hebra sentido no modificada (SED ID NO)	Hebra antisentido no modificada (SED ID NO)	Hebra sentido modificada (SED ID NO)	Hebra antisentido modificada (SED ID NO)
NR1H3-763-783-860	769	857	945	1,033
NR1H3-765-785-862	770	858	946	1,034
NR1H3-767-787-864	771	859	947	1,035
NR1H3-768-788-865	772	860	948	1,036
NR1H3-769-789-866	773	861	949	1,037
NR1H3-794-814-891	774	862	950	1,038
NR1H3-1152-1172-1249	775	863	951	1,039
NR1H3-1189-1209-1286	776	864	952	1,040
NR1H3-1195-1215-1292	777	865	953	1,041
NR1H3-1200-1220-1297	778	866	954	1,042
NR1H3-1201-1221-1298	779	867	955	1,043
NR1H3-1202-1222-1299	780	868	956	1,044
NR1H3-1203-1223-1300	781	869	957	1,045
NR1H3-1204-1224-1301	782	870	958	1,046
NR1H3-1205-1225-1302	783	871	959	1,047
NR1H3-1206-1226-1303	784	872	960	1,048
NR1H3-1208-1228-1305	785	873	962	1,050
NR1H3-1209-1229-1306	786	874	963	1,051
NR1H3-1210-1230-1307	787	875	964	1,052
NR1H3-1211-1231-1308	788	876	965	1,053
NR1H3-1212-1232-1309	789	877	966	1,054
NR1H3-1213-1233-1310	790	878	967	1,055
NR1H3-1214-1234-1311	791	879	968	1,056

NR1H3-1221-1241-1318	792	880	970	1,058
NR1H3-1249-1269-1346	793	881	973	1,061
NR1H3-1254-1274-1351	794	882	975	1,063
NR1H3-1255-1275-1352	795	883	976	1,064
NR1H3-1256-1276-1353	796	884	977	1,065
NR1H3-1257-1277-1354	797	885	978	1,066
NR1H3-1260-1280-1357	798	886	980	1,068
NR1H3-1261-1281-1358	799	887	981	1,069
NR1H3-1263-1283-1360	800	888	982	1,070
NR1H3-1264-1284-1361	801	889	983	1,071
NR1H3-1405-1471-1502	802	890	986	1,074
NR1H3-1409-1475-1506	803	891	987	1,075
NR1H3-1458-1524-1555	804	892	993	1,081
NR1H3-1464-1530-1561	805	893	995	1,083
NR1H3-1465-1531-1562	806	894	996	1,084
NR1H3-1467-1533-1564	807	895	997	1,085
NR1H3-1469-1535-1566	808	896	998	1,086
NR1H3-1470-1536-1567	809	897	999	1,087
NR1H3-1480-1546-1577	810	898	1,002	1,090
NR1H3-1482-1548-1579	811	899	1,004	1,092
NR1H3-1524-1590-1621	812	900	1,009	1,097
NR1H3-1594-1660-1691	813	901	1,018	1,106
NR1H3-1595-1661-1692	814	902	1,019	1,107
NR1H3-1596-1662	815	903	1,020	1,108
NR1H3-1670-1734	816	904	1,022	1,110
NR1H3-1672-1736	817	905	1,024	1,112
NR1H3-1673-1737	818	906	1,025	1,113
NR1H3-1674-1738	819	907	1,026	1,114
NR1H3-1675-1739-1766	820	908	1,027	1,115
NR1H3-1676-1740-1767	821	909	1,028	1,116
NR1H3-1678-1742-1769	822	910	1,029	1,117

Los resultados en la figura 1B y la figura 2 demuestran que los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc que se diseñaron para dirigirse al ARNm de NR1H3 humano inhibió con éxito la expresión de ARNm de NR1H3 humano en ratones HDI, según lo determinado por una reducción en la cantidad de la expresión de ARNm de NR1H3 humano en muestras de hígado de ratones HDI tratados con oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc con relación a los ratones HDI controles tratados solo con PBS. Los controles de referencia (NR1H3-769 y NR1H3-1469), que se seleccionaron a partir de un cribado de secuencias anterior, se usaron para confirmar la atenuación exitosa.

Los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc que se analizan en las figuras 1B y la figura 2 se validaron adicionalmente en ensayos repetidos como se muestra en las figuras 3 y 4 mediante el uso de construcciones de la Tabla 4 y la Tabla 5. Los ensayos verificaron la eficiencia de

atenuación de cada oligonucleótido para NR1H3 conjugado con GalNAc, y se seleccionaron cuatro construcciones para su posterior análisis en primates no humanos (NHP).

Ejemplo 5: Inhibición de la expresión de NR1H3 mediante oligonucleótidos de ARNi en primates no humanos in vivo

Las construcciones GalNAc-NR1H3 eficaces que se identificaron en los estudios con ratones HDI se analizaron para evaluar la eficiencia del direccionamiento en primates no humanos. Específicamente, los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc que se enumeran en la Tabla 6 se evaluaron en monos cangrejeros no vírgenes (Macaca fascicularis).

Tabla 6. Construcciones de GalNAc evaluadas en primates no humanos

	Hebra sentido modificada (SED ID NO)	Hebra antisentido modificada (SED ID NO)
NR1H3-1209-1229-1306	963	1,051
NR1H3-1210-1230-1307	964	1,052
NR1H3-1515-1581	1,006	1,094
NR1H3-1594-1660-1691	1,018	1,106

En este estudio, los monos se agruparon de manera que sus pesos corporales medios (aproximadamente 5.4 kg) fueran comparables entre los grupos de control y experimental. Cada cohorte contenía al menos dos sujetos femeninos y al menos dos masculinos. Los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc e administraron por vía subcutánea a una dosis de 1 o 4 mg/kg el día del estudio 0, 28, 56 y 112 como se describe en la figura 5. Las muestras de sangre y las biopsias de hígado se recogieron como se describe en la tabla 7 y la figura 5.

Tabla 7.Plan de tratamiento para el estudio en NHP

Grupo	Dosis (mg/kg)	Dosificación	GalXC	Número DP	Extracción de sangre	Biopsia de hígado	N
A	N/A	sc	PBS	N/A	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
B	1	sc	NR1H3-1209-1229-1306	DP18987P: DP18986G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5
C	4	sc	NR1H3-1209-1229-1306	DP18987P: DP18986G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
D	1	sc	NR1H3-1210-1230-1307	DP18989P: DP18988G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5
E	4	sc	NR1H3-1210-1230-1307	DP18989P: DP18988G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5

F	1	sc	NR1H3-1515-1581	DP20645P: DP20644G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5
G	4	sc	NR1H3-1515-1581	DP20645P: DP20644G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
H	1	sc	NR1H3-1594-1660-1691	DP19040P: DP19039G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	4
I	4	sc	NR1H3-1594-1660-1691	DP19040P: DP19039G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5

En cada punto de tiempo, el ARN total derivado de las muestras de biopsia de hígado se sometió a análisis qRT-PCR para medir el ARNm de NR1H3 en monos tratados con oligonucleótidos con relación a los tratados con un volumen comparable de PBS. Para normalizar los datos, las mediciones se realizaron con relación al gen de referencia, PPIB (Rh02802984_m1(Taqman)). Se utilizaron los siguientes ensayos SYBR adquiridos de Integrated DNA Technologies para evaluar las expresiones génicas: Directo-942: GTCTCTGTGCAGGAGATAGTTG (SEQ ID NO: 1517), Inverso-1399: GGAGGCTCACCAGTTTCATTA (SEQ ID NO: 1518). Como se muestra en la Tabla 8 (Día 28), el tratamiento de los NHP con los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc enumerados en la Tabla 6 inhibió la expresión de NR1H3 en el hígado, según se determinó por una cantidad reducida de ARNm de NR1H3 en muestras de hígado de NHP tratados con oligonucleótidos con relación a NHP tratados con PBS. También se midieron los días 56 y 112 (Tabla 8). Estos resultados demuestran que el tratamiento de los NHP con los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc reduce la cantidad de ARNm de NR1H3 en el hígado en una forma dependiente de la dosis.

Tabla 8. ARNm de NR1H3 restante después del tratamiento con el NR1H3-GalNAc indicado en el hígado del NHP tratado con oligonucleótidos

	Expresión génica de NR1H3 (% de PBS emparejado por tiempo)								
Día 28									
	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg
Animal 1	107.3	58.6	35.6	60.1	45.1	95.8	55.4	111.6	80.4
Animal 2	116.6	62.4	27.8	48.5	34.7	101.3	NS	108.3	103.6
Animal 3	122.1	79.4	44.5	73.8	35.7	111.8	74.1	145.5	45.9
Animal 4	77.4	78.5	50.5	65.1	27.5	70.0	45.1	195.4	73.2
Animal 5	76.6	89.2	37.4	77.5	45.2	78.9	34.9	NS	68.5
Promedio	100.0	73.6	39.2	65.0	37.6	91.6	52.4	140.2	74.3
SEM	9.7	5.7	3.9	5.1	3.4	7.6	8.4	20.2	9.3

Día 56									
	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg
Animal 1	96.7	72.9	29.0	43.7	39.0	59.7	30.0	67.7	78.2
Animal 2	115.0	60.1	29.7	75.9	32.1	68.7	NS	85.1	103.4
Animal 3	87.1	52.7	32.6	36.8	40.4	48.1	45.0	104.3	70.0
Animal 4	103.4	34.9	45.0	51.9	26.9	43.6	37.3	76.2	72.1
Animal 5	97.8	45.9	32.3	55.9	36.0	47.1	31.1	NS	72.4
Promedio	100.0	53.3	33.7	52.8	34.9	53.4	35.9	83.3	79.2
SEM	4.6	6.4	2.9	6.6	2.5	4.7	3.4	7.8	6.2
Día 112									
	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg
Animal 1	113.2	44.2	27.3	34.4	33.1	52.8	46.8	56.6	34.8
Animal 2	106.6	56.2	21.7	42.8	33.0	36.2	NS	57.9	31.2
Animal 3	100.2	59.6	22.1	33.4	29.6	46.2	45.7	48.5	44.2
Animal 4	103.1	47.8	45.0	44.9	33.1	44.1	44.9	65.7	32.1
Animal 5	77.0	55.9	34.4	45.3	32.1	52.6	37.6	NS	33.6
Promedio	100.0	52.7	30.1	40.2	32.2	46.4	43.8	57.2	35.2
SEM	6.2	2.9	4.4	2.6	0.7	3.1	2.1	3.5	2.3
NS = sin muestra									

Para confirmar si NR1H3 conjugado con GalNAc eran específicos para dirigirse a NR1H3, se evaluó la expresión tanto de NR1H3 como de NR1H2 en muestras de hígado. Los primates no humanos tratados con 4 mg/kg de NR1H3 conjugado con GalNAc se analizaron con relación a la expresión en los días 0, 28, 56 y 112 en el hígado en busca de atenuación (KD) del ARNm de NR1H3 en (Tabla 9) y NR1H2 (Tabla 10). Los resultados demuestran que las construcciones son específicas para NR1H3 y no tienen efectos significativos fuera de la diana para NR1H2.

Tabla 9. ARNm de NR1H3 restante después del tratamiento con el NR1H3-GalNAc indicado en el NHP

	Expresión génica de NR1H3 (% en PBS al mismo tiempo)				
	Día -6				
	4 mg/kg				
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	65.8	136.6	204.3	103.8	NS
Animal 2	102.4	78.1	113.3	49.3	80.3
Animal 3	86.1	101.0	150.2	94.0	104.3
Animal 4	137.3	89.9	155.0	82.8	109.7

Animal 5	108.4	90.8	92.5	83.1	124.2
Promedio	100.0	99.3	143.1	82.6	104.6
SEM	11.9	10.0	19.2	9.2	9.1
	Día 28				
	4 mg/kg				
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	107.3	35.6	45.1	55.4	80.4
Animal 2	116.6	27.8	34.7	NS	103.6
Animal 3	122.1	44.5	35.7	74.1	45.9
Animal 4	77.4	50.5	27.5	45.1	73.2
Animal 5	76.6	37.4	45.2	34.9	68.5
Promedio	100.0	39.2	37.6	52.4	74.3
SEM	9.7	3.9	3.4	8.4	9.3
	Día 56				
	4 mg/kg				
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	96.7	29.0	39.0	30.0	78.2
Animal 2	115.0	29.7	32.1	NS	103.4
Animal 3	87.1	32.6	40.4	45.0	70.0
Animal 4	103.4	45.0	26.9	37.3	72.1
Animal 5	97.8	32.3	36.0	31.1	72.4
Promedio	100.0	33.7	34.9	35.9	79.2
SEM	4.6	2.9	2.5	3.4	6.2
	Día 112				
	4 mg/kg				
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	113.2	27.3	33.1	46.8	34.8
Animal 2	106.6	21.7	33.0	NS	31.2
Animal 3	100.2	22.1	29.6	45.7	44.2
Animal 4	103.1	45.0	33.1	44.9	32.1
Animal 5	77.0	34.4	32.1	37.6	33.6
Promedio	100.0	30.1	32.2	43.8	35.2
SEM	6.2	4.4	0.7	2.1	2.3
NS = sin muestra					

Tabla 10. ARNm de NR1H2 restante después del tratamiento con el NR1H3-GalNAc indicado en el NHP

	Expresión génica de NR1H2 (% en PBS al mismo tiempo)				
	Día -6				
		4 mg/kg			
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594

Animal 1	119.7	84	324.9	79.8	NS
Animal 2	96.3	107.5	116.1	89.3	175.9
Animal 3	105.7	86.2	106.6	103	151.1
Animal 4	82.1	105.7	672	127.9	113.2
Animal 5	96.3	134.9	126.7	101.6	113.9
Promedio	100.0	103.7	269.3	100.3	138.5
SEM	6.2	9.2	108.5	8.1	15.3
	Día 28				
		4 mg/kg			
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	101	80.2	122.2	102.7	117.5
Animal 2	123.3	80.9	103.7	NS	130
Animal 3	111.8	78.1	107.3	87.8	61.2
Animal 4	88.5	120.4	113.7	98.3	80.2
Animal 5	75.3	129.4	102.7	97.1	75.4
Promedio	100.0	97.8	109.9	96.5	92.9
SEM	8.4	11.2	3.6	3.1	13.1
	Día 56				
		4 mg/kg			
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	118.5	127.9	119.2	90.9	88.5
Animal 2	118.4	98.6	99.6	NS	112
Animal 3	90.9	91	131.8	76.3	103
Animal 4	88.5	115.4	117.8	100.7	121.1
Animal 5	83.8	107.6	87.1	85.5	119.4
Promedio	100.0	108.1	111.1	88.4	108.8
SEM	7.6	6.4	7.9	5.1	6.0
	Día 112				
		4 mg/kg			
	PBS	-1,209	-1,210	-1,515	-1,594
Animal 1	105.6	114.2	107.9	95.6	89.6
Animal 2	108.5	81.5	106.8	NS	80.8
Animal 3	119.1	76.7	118.4	90.5	96.8
Animal 4	100.4	121.1	97.2	95.4	98.6
Animal 5	66.4	99.1	104.8	111.9	98.1
Promedio	100.0	98.5	107.0	98.4	92.8
SEM	8.9	8.7	3.4	4.7	3.4

En conjunto, estos resultados muestran que los oligonucleótidos para NR1H3 conjugados con GalNAc diseñados para dirigirse al ARNm de NR1H3 humano inhibe la expresión total de NR1H3 *in vivo* (según se determina por la reducción de la cantidad de ARNm de NR1H3).

Ejemplo 6

Con el fin de determinar el efecto de la atenuación hepática de NR1H3 sobre los triglicéridos hepáticos y plasmáticos y el colesterol plasmático total, a los ratones C57Bl alimentados con una dieta con contenido alto en grasas, alto en fructosa y alto en colesterol (HFFC - NASH) se les administró una sonda de ARNip para NR1H3 con GalNac, diseñada específicamente para reducir la expresión de NR1H3 en ratones. El compuesto se administró mediante inyección subcutánea de 3 mg/kg una vez a la semana durante 4 semanas. Los respectivos grupos tratados con vehículo (pienso y dieta HFFC - NASH) se trataron con PBS.

Como se observa en la Tabla 11, la atenuación (KD) específica de hepatocitos del ARNip con GalNac específico de NR1H3 murino condujo a una disminución significativa en la expresión del transcrito de NR1H3 murino en el hígado de los animales tratados en comparación con el vehículo. El tratamiento que condujo a dicha reducción del ARNm de NR1H3 hepático a su vez indujo reducciones en los triglicéridos hepáticos, los triglicéridos plasmáticos y el colesterol total plasmático. Además, los genes implicados en la lipogénesis hepática de novo (ácido graso sintasa (Fasn) y acetil-CoA carboxilasa 2 (Acc2)) se redujeron mediante el tratamiento con el ARNip con GalNac específico de NR1H3 murino. En conclusión, la atenuación específica de hepatocitos del ARNm de NR1H3 en un modelo de ratón para NAFLD condujo a una mejora significativa en la dislipidemia relacionada con NASH.

Tabla 11.

	Dieta CHOW PROMEDIO ±ST.DEV.	NASH PROMEDIO ±ST.DEV.	Dieta para la NASH/ERC NR1H3 PROMEDIO ±ST.DEV.	Valor p de NASH/NASH NR1H3 KD
Triglicéridos hepáticos mg/g de hígado	9.39 ± 2.88	47.00 ± 12.56	19.39 ± 11.07	<0.0001
Triglicéridos en plasma mM	1.31 ± 0.31	0.86 ± 0.21	0.46 ± 0.11	0.0036
Colesterol total en plasma mM	2.06 ± 0.21	4.19 ± 0.54	3.37 ± 0.67	0.0145
Expresión de ARNm de NR1H3	100 ± 5.27	106.19 ± 8.75	43.88 ± 6.27	<0.0001

Expresión de ARNm de Fasn	100 ± 44.53	56.60 ± 27.23	17.58 ± 6.06	0.0327
Expresión de ARNm de Acc2	100 ± 20.30	43.34 ± 21.89	12.21 ± 4.31	0.0034

Ejemplo 7: El ARNip conjugado con GalNAc dirigido a NR1H3 para la disminución en monos rhesus obesos alimentó una dieta alta en colesterol

Un oligonucleótido NR1H3 conjugado con GalNAc (hebra sentido SEQ ID NO: hebra antisentido 964 SEQ ID NO: 1052) se administró a monos obesos rhesus alimentados con una dieta alta en colesterol (colesterol al 0.06 %). Ocho monos obesos rhesus alimentaron una dieta con alto contenido de colesterol (colesterol al 0.06 %) durante más de 4 años, y con un peso corporal que oscilaba entre 8−25 kg, se administraron con 4 mg/kg de plomo en las semanas 0, 4 y 8 y el estudio finalizó en la semana 12. Se realizó una biopsia hepática (semana -3) y una exploración por ultrasonido del hígado (semana -1) antes de la dosificación de los animales. Las enzimas hepáticas y los lípidos plasmáticos se determinaron antes de la administración y cada 2 semanas después del tratamiento para evaluar los posibles efectos adversos. Al final del estudio, se recogieron muestras de hígado y plasma para medir el efecto de la disminución de NR1H3α en el metabolismo de los lípidos y el colesterol, los genes hepáticos implicados en estas vías, así como también la histología hepática.

Al final del estudio, el ARNm de NR1H3a en el hígado disminuyó un 50 %. El ARNm se calcula como niveles de Δ/Δ Ct con relación a la expresión génica de 18 s en cada muestra. Como NR1H3a se expresa en otras células hepáticas, por ejemplo, las células Kupffer, no se esperaba una disminución completa de NR1H3a de un homogeneizado hepático.

Los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas y los niveles plasmáticos de lípidos se presentan en la Tabla 12. Durante el periodo de tratamiento, no hubo ningún cambio en el nivel plasmático de alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamiltransferasa (GGT) o bilirrubina total (BT), mientras que se observó un pequeño aumento en la aspartato aminotransferasa (AST) después de 8 y 10 semanas de tratamiento. Durante el periodo de tratamiento, no hubo ningún cambio en el nivel plasmático de colesterol total (TC) o colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL C), mientras que ya se observó un aumento significativo en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL C) después de 2 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento se observó una disminución significativa de los triglicéridos (TG) en plasma. En la Tabla 12, los datos representan la media ± el error estándar de la media. El inicio es el promedio de las medidas desde la semana -4

hasta la semana 0 (antes de la dosis). Las estadísticas se realizan con relación al inicio: ANOVA unidireccional. P*< 0.05 P**<0.01, P***<0.001.

Tabla 12. Enzimas hepáticas y lípidos plasmáticos en respuesta a la KD de NR1H3a en monos rhesus obesos.

	AST (UI/l)	ALT (UI/l)	GGT (UI/l)	TBili (mg/dL)	Plasma TG (mg/dL)	Colesterol total en plasma (mg/dl)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Valor inicial	31.9 ± 1.5	55.6 ± 7.1	55.1 ± 4.2	0.21 ± 0.01	110 ± 19	206 ± 21.9	80 ± 4.6	107 ± 17.3
Semana 2	32.9 ± 2.9	58.4 ± 6.2	55.6 ± 5.2	0.17 ± 0.03	84.9 ± 10.3	209 ± 20	98 ± 6.0**	98 ± 14.5
Semana 4	36.6 ± 4.1	68.9 ± 9.3	58.0 ± 3.8	0.18 ± 0.02	103 ± 20.2	210 ± 15	107 ± 4.3***	101± 10.8
Semana 6	38.5 ± 3.2	66.3 ± 6.0	49.9 ± 3.2	0.23 ± 0.02	74.1 ± 6.7	208 ± 16	102 ± 6.4**	98 ± 9.8
Semana 8	42.5 ± 2.5***	70.4 ± 9.0	54.1 ± 4.5	0.15 ± 0.02*	93.3 ± 18.0	211 ± 14	105 ± 6.2**	104 ± 9.4
Semana 10	39.5 ± 2.8**	58.5 ± 3.7	60.0 ± 3.3	0.17 ± 0.02	91.6 ± 12.4	219 ± 15	107 ± 4.9**	105 ± 10.4
Semana 12	36.1 ± 2.1	59.3 ± 7.0	62.8 ± 3.5	0.16 ± 0.02*	84.9 ± 17.2*	214 ± 14	108 ± 4.3**	116 ± 11.1

El efecto de la disminución de NR1H3α sobre los triglicéridos hepáticos y el colesterol hepático se presenta en la Tabla 13. No se observó ningún cambio significativo en los triglicéridos ni el colesterol hepáticos. Sin embargo, se observó una tendencia (p=0.055, prueba t emparejada) hacia una disminución de la rigidez hepática medida por FibroScan™ en respuesta a la disminución de NR1H3α hepática. En la Tabla 13 los datos representan la media ± el error estándar de la media analizada mediante una prueba t emparejada. Un mono se excluyó del análisis FibroScan™, ya que no se seda completamente durante el segundo escaneo.

Tabla 13. Niveles de TG y colesterol y rigidez hepática de FibroScan™ en monos rhesus obesos

	Valor inicial	Semana 13−14
Triglicéridos hepáticos (mg/dl)	40.9 ± 6.6	40.0 ± 5.5
Colesterol hepático (mg/dl)	42.6 ± 3.9	41.4 ± 3.0
Rigidez hepática kPa	5.7 ± 0.5	4.3 ± 0.2

A partir del estudio, puede concluirse que la disminución de NR1H3a en hepatocitos no provoca la acumulación de colesterol hepático en monos obesos alimentados con una dieta alta en colesterol. Se observó un aumento en el HDL C en plasma 2 semanas después de la administración, mientras que se observó una disminución de TG en plasma en la semana 12. No se observó ningún efecto sobre

los TG hepáticos, pero ninguno de los monos tenía esteatosis al inicio del estudio. Sin embargo, se observó una tendencia a una disminución de la rigidez hepática en respuesta a la disminución de NR1H3a hepática.

Lista de modalidades:

Modalidad 1. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 2. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 1, en donde la hebra sentido es de 15 a 50 nucleótidos de longitud.

Modalidad 3. El oligonucleótido de ARNi de las modalidades 1 o 2, en donde la hebra sentido es de 18 a 36 nucleótidos de longitud.

Modalidad 4. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde la hebra antisentido es de 15 a 30 nucleótidos de longitud.

Modalidad 5. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde la hebra antisentido es de 22 nucleótidos de longitud y en donde la hebra antisentido y la hebra sentido forman una región híbrida de al menos 19 nucleótidos de longitud, opcionalmente de al menos 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 6. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde la región de complementariedad es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente de al menos 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 7. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde el extremo 3’ de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario con S2 y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud.

Modalidad 8. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 15 a 50 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 9. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 15 a 50 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 10. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 15 a 50 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 11. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 18 a 36 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 12. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 18 a 36 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 22 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 13. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 18 a 36 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 22 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde el extremo 3’ de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región

de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 14. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 36 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 22 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde el extremo 3' de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 15. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 36 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 22 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida de al menos 19 nucleótidos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud, en donde el extremo 3' de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad a una secuencia diana de ARNm NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos contiguos de longitud, opcionalmente 20 nucleótidos de longitud.

Modalidad 16. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 7 y 13-15, en donde L es un trilazo o un tetralazo.

Modalidad 17. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 16, en donde L es un tetralazo.

Modalidad 18. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 17, en donde el tetralazo comprende la secuencia 5'-GAAA-3'.

Modalidad 19. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 16-18, en donde S1 y S2 tienen una longitud de 1-10 nucleótidos y tienen la misma longitud.

Modalidad 20. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 19, en donde S1 y S2 tienen 1 nucleótido, 2 nucleótidos, 3 nucleótidos, 4 nucleótidos, 5 nucleótidos, 6 nucleótidos, 7 nucleótidos, 8 nucleótidos, 9 nucleótidos o 10 nucleótidos de longitud.

Modalidad 21. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 20, en donde S1 y S2 son de 6 nucleótidos de longitud.

Modalidad 22. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 16 a 21, en donde el tallo-lazo comprende la secuencia 5’-GCAGCCGAAAGGCUGC-3’ (SEQ ID NO: 1121).

Modalidad 23. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 22, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia saliente en 3’ de uno o más nucleótidos de longitud.

Modalidad 24. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 23, en donde la secuencia saliente en 3’ es de 2 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la secuencia saliente en 3’ es GG.

Modalidad 25. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado.

Modalidad 26. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 25, en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2'.

Modalidad 27. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 26, en donde la modificación en 2' es una modificación seleccionada de 2'-aminoetilo, 2'-flúor, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro-β-d-arabinonucleico.

Modalidad 28. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25 a 27, en donde todos los nucleótidos que comprenden el oligonucleótido están modificados, opcionalmente en donde la modificación es una modificación en 2' seleccionada entre 2'-flúor y 2'-O-metilo.

Modalidad 29. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-28, en donde aproximadamente 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, o 15 % de los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación 2’-flúor.

Modalidad 30. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-29, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2’-flúor.

Modalidad 31. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-30, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2’-flúor

Modalidad 32. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-31, en donde la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5’ a 3’, en donde las posiciones 8-11 comprenden una modificación 2’-flúor.

Modalidad 33. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-32, en donde la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con las posiciones 1-22 de 5’ a 3’, y en donde las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, y 14 comprenden una modificación 2’-flúor.

Modalidad 34. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 25-33, en donde los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo.

Modalidad 35. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado.

Modalidad 36. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 35, en donde al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

Modalidad 37. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato.

Modalidad 38. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 37, en donde el análogo de fosfato es oximetilfosfonato, vinilfosfonato o malonilfosfonato, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 5'-metoxifosfonato-4'-oxi.

Modalidad 39. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento.

Modalidad 40. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 39, en donde cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido.

Modalidad 41. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 39, en donde cada ligando de direccionamiento comprende un resto N-acetilgalactosamina (GalNAc).

Modalidad 42. El oligonucleótido de ARNi de la modalidad 35, en donde el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente.

Modalidad 43. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 16 a 38, en donde hasta 4 nucleótidos de L del tallo-lazo se conjugan cada uno con un resto GalNAc monovalente.

Modalidad 44. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 769-856 o 1519-1552.

Modalidad 45. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 857-944.

Modalidad 46. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 45, en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;

(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;

(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;

(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;

(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;

(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;

(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;

(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;

(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente.

Modalidad 47. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 786, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 874.

Modalidad 48. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 787, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 875.

Modalidad 49. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1537, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 929.

Modalidad 50. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 813, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 901.

Modalidad 51. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra sentido y la hebra antisentido se modifican, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384,y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 52. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra sentido y la hebra antisentido se modifican, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384,y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 53. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra sentido y la hebra antisentido se modifican, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 54. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra sentido y la hebra antisentido se modifican, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden uno o más nucleótidos modificados con 2'-flúor y 2'-O-metilo y al menos un enlace fosforotioato, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384,y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 55. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-54, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 945-1032.

Modalidad 56. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-55, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1033-1120.

Modalidad 57. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-56, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 945 y 1033, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 946 y 1034, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 947 y 1035, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 948 y 1036, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 949 y 1037, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 950 y 1038, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 951 y 1039, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 952 y 1040, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 953 y 1041, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 954 y 1042, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 955 y 1043, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 956 y 1044 respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 957 y 1045, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 958 y 1046, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 959 y 1047, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 960 y 1048, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 961 y 1049, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 962 y 1050, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 965 y 1053, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 966 y 1054, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 967 y 1055, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 968 y 1056, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 969 y 1057, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 970 y 1058, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 971 y 1059, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 972 y 1060, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 973 y 1061, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 974 y 1062, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 975 y 1063, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 976 y 1064, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 977 y 1065, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 978 y 1066, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 979 y 1067, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 980 y 1068, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 981 y 1069, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 982 y 1070, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 983 y 1071, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 984 y 1072, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 985 y 1073, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 986 y 1074, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 987 y 1075, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 988 y 1076, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 989 y 1077, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 990 y 1078, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 991 y 1079, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 992 y 1080, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 993 y 1081, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 994 y 1082, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 995 y 1083, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 996 y 1084, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 997 y 1085, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 998 y 1086, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 999 y 1087, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 1000 y 1088, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 1001 y 1089, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 1002 y 1090, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 1003 y 1091, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 1004 y 1092 respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 1005 y 1093 respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 1007 y 1095, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 1008 y 1096, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 1009 y 1097, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 1010 y 1098, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 1011 y 1099, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 1012 y 1100, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 1013 y 1101, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 1014 y 1102 respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 1015 y 1103, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 1016 y 1104, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1017 y 1105, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 1019 y 1107, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 1020 y 1108, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 1021 y 1109, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 1022 y 1110, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 1023 y 1111, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 1024 y 1112, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 1025 y 1113, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 1026 y 1114, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 1027 y 1115, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 1028 y 1116, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 1029 y 1117, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 1030 y 1118, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 1031 y 1119, respectivamente; y,

(jjjj) SEQ ID NO: 1032 y 1120, respectivamente.

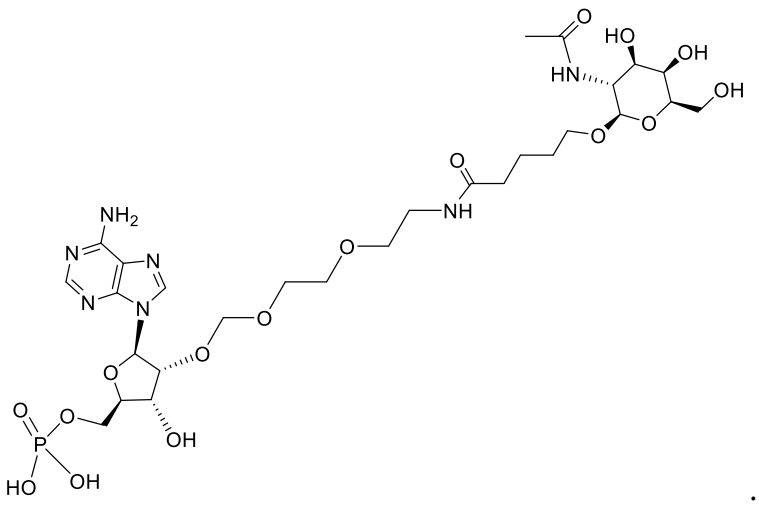
Modalidad 58. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente.

Modalidad 59. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente.

Modalidad 60. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente.

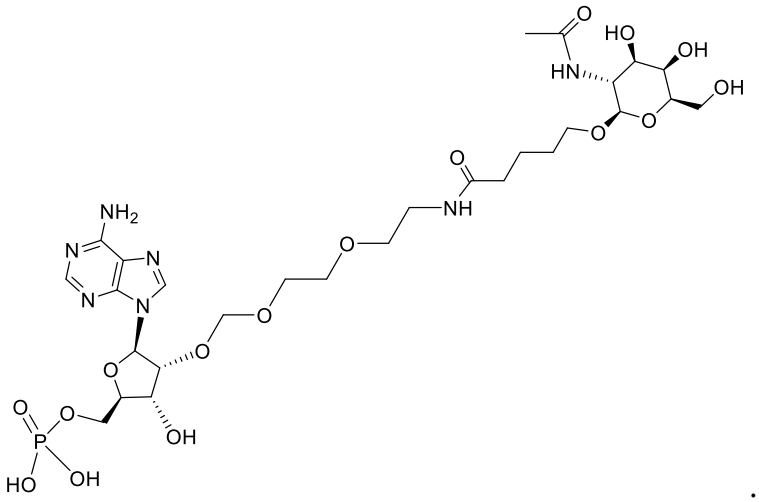
Modalidad 61. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente.

Modalidad 62. Un oligonucleótido de ARNi para inhibir la expresión de NR1H3, en donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de NR1H3, en donde la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 963), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1051), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



.

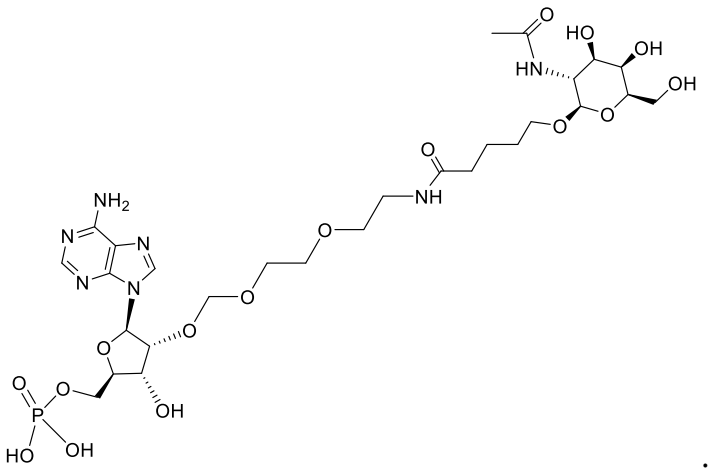
Modalidad 63. Un oligonucleótido de ARNi para inhibir la expresión de NR1H3, en donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de NR1H3, en donde la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′ -mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 964) y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1052), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



.

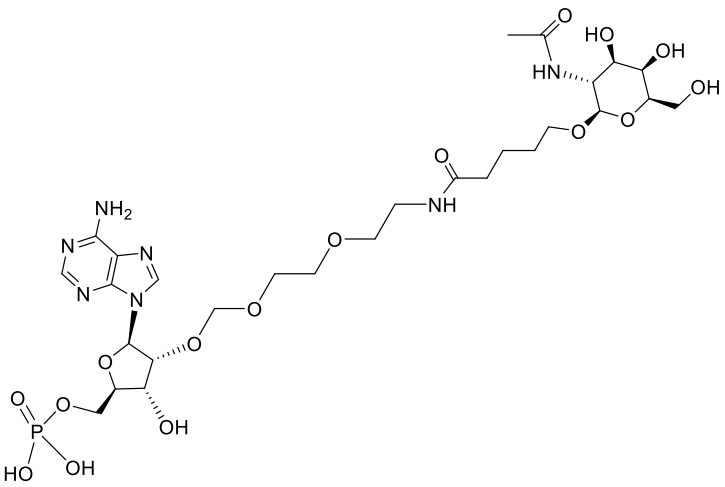
Modalidad 64. Un oligonucleótido de ARNi para inhibir la expresión de NR1H3, en donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de NR1H3, en donde la hebra sentido

comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC -3’ (SEQ ID NO: 1006), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′[MeFosfonato-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1094), en donde mC, mA, mG, mU = 2’-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



.

Modalidad 65. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para inhibir la expresión de NR1H3, en donde dicho ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de NR1H3, en donde la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3’ (SEQ ID NO: 1018), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5′-[MeFosfonato-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3′ (SEQ ID NO: 1106), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



.

Modalidad 66. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades anteriores, o una composición farmacéutica de este, para tratar de esta manera al sujeto.

Modalidad 67. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, y un portador, agente de suministro o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 68. Un método para suministrar un oligonucleótido a un sujeto, el método comprende administrar la composición farmacéutica de la modalidad 67 al sujeto.

Modalidad 69. Un método para reducir la expresión de NR1H3 en una célula, una población de células o un sujeto, el método comprende la etapa de:

i. poner en contacto la célula o la población de células con el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, o la composición farmacéutica de la modalidad 67; o

ii. administrar al sujeto el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, o la composición farmacéutica de la modalidad 67.

Modalidad 70. El método de la modalidad 69, en donde reducir la expresión de NR1H3 comprende reducir una cantidad o nivel de ARNm de NR1H3, una cantidad o nivel de proteína de NR1H3, o ambos.

Modalidad 71. El método de la modalidad 69 o 70, en donde el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3.

Modalidad 72. El método de la modalidad 66 o 71, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 es enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

Modalidad 73. El método de cualquiera de las modalidades 66 y 69 a 72, en donde el oligonucleótido de ARNi, o la composición farmacéutica, se administra en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

Modalidad 74. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un oligonucleótido de ARNi que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

Modalidad 75. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión NR1H3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un oligonucleótido de ARNi que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido seleccionadas de una fila establecida en la Tabla 4 o Tabla 5, o composición farmacéutica del mismo, para tratar de esta manera al sujeto.

Modalidad 76. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un oligonucleótido de ARNi que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;

(j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;

(k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;

(l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;

(m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;

(n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;

(o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;

(p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;

(q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;

(r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;

(s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;

(t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;

(u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;

(v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;

(w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;

(x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;

(y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;

(z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;

(aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;

(bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;

(cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;

(dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;

(ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;

(ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;
(www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;
(xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;
(yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;
(zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;
(aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;
(bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;
(cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;
(dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;
(eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;
(ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;
(gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;
(hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;
(iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,
(jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente.

Modalidad 77. El método de la modalidad 76, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 786, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 874.

Modalidad 78. El método de la modalidad 76, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 787, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 875.

Modalidad 79. El método de la modalidad 76, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1537, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 929.

Modalidad 80. El método de la modalidad 76, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 813, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 901.

Modalidad 81. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un oligonucleótido de ARNi que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) SEQ ID NO: 945 y 1033, respectivamente;
(b) SEQ ID NO: 946 y 1034, respectivamente;
(c) SEQ ID NO: 947 y 1035, respectivamente;
(d) SEQ ID NO: 948 y 1036, respectivamente;
(e) SEQ ID NO: 949 y 1037, respectivamente;
(f) SEQ ID NO: 950 y 1038, respectivamente;
(g) SEQ ID NO: 951 y 1039, respectivamente;
(h) SEQ ID NO: 952 y 1040, respectivamente;
(i) SEQ ID NO: 953 y 1041, respectivamente;
(j) SEQ ID NO: 954 y 1042, respectivamente;
(k) SEQ ID NO: 955 y 1043, respectivamente;
(l) SEQ ID NO: 956 y 1044 respectivamente;
(m) SEQ ID NO: 957 y 1045, respectivamente;
(n) SEQ ID NO: 958 y 1046, respectivamente;
(o) SEQ ID NO: 959 y 1047, respectivamente;
(p) SEQ ID NO: 960 y 1048, respectivamente;
(q) SEQ ID NO: 961 y 1049, respectivamente;
(r) SEQ ID NO: 962 y 1050, respectivamente;
(s) SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente;
(t) SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente;
(u) SEQ ID NO: 965 y 1053, respectivamente;
(v) SEQ ID NO: 966 y 1054, respectivamente;
(w) SEQ ID NO: 967 y 1055, respectivamente;
(x) SEQ ID NO: 968 y 1056, respectivamente;
(y) SEQ ID NO: 969 y 1057, respectivamente;
(z) SEQ ID NO: 970 y 1058, respectivamente;
(aa) SEQ ID NO: 971 y 1059, respectivamente;
(bb) SEQ ID NO: 972 y 1060, respectivamente;
(cc) SEQ ID NO: 973 y 1061, respectivamente;
(dd) SEQ ID NO: 974 y 1062, respectivamente;
(ee) SEQ ID NO: 975 y 1063, respectivamente;
(ff) SEQ ID NO: 976 y 1064, respectivamente;

(gg) SEQ ID NO: 977 y 1065, respectivamente;

(hh) SEQ ID NO: 978 y 1066, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 979 y 1067, respectivamente;

(jj) SEQ ID NO: 980 y 1068, respectivamente;

(kk) SEQ ID NO: 981 y 1069, respectivamente;

(ll) SEQ ID NO: 982 y 1070, respectivamente;

(mm) SEQ ID NO: 983 y 1071, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 984 y 1072, respectivamente;

(oo) SEQ ID NO: 985 y 1073, respectivamente;

(pp) SEQ ID NO: 986 y 1074, respectivamente;

(qq) SEQ ID NO: 987 y 1075, respectivamente;

(rr) SEQ ID NO: 988 y 1076, respectivamente;

(ss) SEQ ID NO: 989 y 1077, respectivamente;

(tt) SEQ ID NO: 990 y 1078, respectivamente;

(uu) SEQ ID NO: 991 y 1079, respectivamente;

(vv) SEQ ID NO: 992 y 1080, respectivamente;

(ww) SEQ ID NO: 993 y 1081, respectivamente;

(xx) SEQ ID NO: 994 y 1082, respectivamente;

(yy) SEQ ID NO: 995 y 1083, respectivamente;

(zz) SEQ ID NO: 996 y 1084, respectivamente;

(aaa) SEQ ID NO: 997 y 1085, respectivamente;

(bbb) SEQ ID NO: 998 y 1086, respectivamente;

(ccc) SEQ ID NO: 999 y 1087, respectivamente;

(ddd) SEQ ID NO: 1000 y 1088, respectivamente;

(eee) SEQ ID NO: 1001 y 1089, respectivamente;

(fff) SEQ ID NO: 1002 y 1090, respectivamente;

(ggg) SEQ ID NO: 1003 y 1091, respectivamente;

(hhh) SEQ ID NO: 1004 y 1092 respectivamente;

(iii) SEQ ID NO: 1005 y 1093 respectivamente;

(jjj) SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente;

(kkk) SEQ ID NO: 1007 y 1095, respectivamente;

(lll) SEQ ID NO: 1008 y 1096, respectivamente;

(mmm)SEQ ID NO: 1009 y 1097, respectivamente;

(nnn) SEQ ID NO: 1010 y 1098, respectivamente;

(ooo) SEQ ID NO: 1011 y 1099, respectivamente;

(ppp) SEQ ID NO: 1012 y 1100, respectivamente;

(qqq) SEQ ID NO: 1013 y 1101, respectivamente;

(rrr) SEQ ID NO: 1014 y 1102 respectivamente;

(sss) SEQ ID NO: 1015 y 1103, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 1016 y 1104, respectivamente;

(uuu) SEQ ID NO: 1017 y 1105, respectivamente;

(vvv) SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente;

(www) SEQ ID NO: 1019 y 1107, respectivamente;

(xxx) SEQ ID NO: 1020 y 1108, respectivamente;

(yyy) SEQ ID NO: 1021 y 1109, respectivamente;

(zzz) SEQ ID NO: 1022 y 1110, respectivamente;

(aaaa) SEQ ID NO: 1023 y 1111, respectivamente;

(bbbb) SEQ ID NO: 1024 y 1112, respectivamente;

(cccc) SEQ ID NO: 1025 y 1113, respectivamente;

(dddd) SEQ ID NO: 1026 y 1114, respectivamente;

(eeee) SEQ ID NO: 1027 y 1115, respectivamente;

(ffff) SEQ ID NO: 1028 y 1116, respectivamente;

(gggg) SEQ ID NO: 1029 y 1117, respectivamente;

(hhhh) SEQ ID NO: 1030 y 1118, respectivamente;

(iiii) SEQ ID NO: 1031 y 1119, respectivamente, y;

(jjjj) SEQ ID NO: 1032 y 1120, respectivamente.

Modalidad 82. El método de la modalidad 81, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 963, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1051.

Modalidad 83. El método de la modalidad 81, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 964, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1052.

Modalidad 84. El método de la modalidad 81, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1006, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1094.

Modalidad 85. El método de la modalidad 81, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1018, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1106.

Modalidad 86. El método de cualquiera de las modalidades 74 a 85, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 es enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

Modalidad 87. Uso del oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, o la composición farmacéutica de la modalidad 67, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, opcionalmente para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis múltiple, o lupus eritematoso sistémico.

Modalidad 88. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, o la composición farmacéutica de la modalidad 67, para usar, o adaptable para usar, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3, opcionalmente para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis múltiple, o lupus eritematoso sistémico.

Modalidad 89. Un kit que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las modalidades 1 a 65, un portador farmacéuticamente aceptable opcional y un prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3.

Modalidad 90. El uso de la modalidad 87, el oligonucleótido de ARNi o la composición farmacéutica para usar, o adaptable para usar, de la modalidad 88, o el kit de la modalidad 89, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de NR1H3 es enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

Modalidad 91. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde

(i) la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos 15, 17 o 19 nucleótidos contiguos, con 0, 1, 2 o 3 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, SEQ ID NO: 1125-1511, SEQ ID NO: 769-856, SEQ ID NO: 1519-1552 o SEQ ID NO: 945-1032; y

(ii) la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos 15, 17 o 19 nucleótidos contiguos, con 0, 1, 2 o 3 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768, SEQ ID NO 857-944, SEQ ID NO 1512-1515 o SEQ ID NO: 1033-1120.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado en formato ASCII por vía electrónica y se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Nombre	Especies	Descripción	Secuencia	SEQ ID NO
NR1H3-764-784-861	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGUCCUGUCAGAAGAACAGAUCCGC	1
NR1H3-766-786-863	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCUGUCAGAAGAACAGAUACGCCU	2
NR1H3-789-809-886	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGAAGAAACUGAAGCGGCAAGAGG	3
NR1H3-790-810-887	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAAGAAACUGAAGCGGCAAGAGGA	4
NR1H3-791-811-888	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAAGAAACUGAAGCGGCAAAAGGAG	5
NR1H3-792-812-889	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGAAACUGAAGCGGCAAGAGGAGG	6
NR1H3-793-813-890	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAAACUGAAGCGGCAAGAAGAGGA	7
NR1H3-795-815-892	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAACUGAAGCGGCAAGAGGAGGAAC	8
NR1H3-796-816-893	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACUGAAGCGGCAAGAGGAAGAACA	9
NR1H3-797-817-894	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACUGAAGCGGCAAGAGGAGAAACAG	10
NR1H3-798-818-895	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGAAGCGGCAAGAGGAGGAACAGG	11
NR1H3-799-819-896	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAAGCGGCAAGAGGAGGAACAGGC	12
NR1H3-802-822-899	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCGGCAAGAGGAGGAACAAGCUCA	13
NR1H3-803-	Secuencia	Hebra sentido de	GCGGCAAGAGGAGGAACAGA	14

823-900	Artificial	25 mer	CUCAU	
NR1H3-804-824-901	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGGCAAGAGGAGGAACAGGAUCAUG	15
NR1H3-806-826-903	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAAGAGGAGGAACAGGCUAAUGCC	16
NR1H3-808-828-905	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGAGGAGGAACAGGCUCAAGCCAC	17
NR1H3-809-829-906	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAGGAGGAACAGGCUCAUACCACA	18
NR1H3-810-830-907	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGGAGGAACAGGCUCAUGACACAU	19
NR1H3-811-831-908	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGAGGAACAGGCUCAUGCAACAUC	20
NR1H3-813-833-910	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGGAACAGGCUCAUGCCAAAUCCU	21
NR1H3-844	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAGGGCUUCCUCACCCCCACAAAU	22
NR1H3-895-915-992	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGGCAUGAUCGAGAAGCUAGUCGC	23
NR1H3-898-918-995	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAUGAUCGAGAAGCUCGUAGCUGC	24
NR1H3-915-935	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUCGCUGCCCAGCAACAGUAUAACC	25
NR1H3-917-937	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGCUGCCCAGCAACAGUGUAACCGG	26
NR1H3-922-942	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCAGCAACAGUGUAACCGACGCUC	27
NR1H3-924-944	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGCAACAGUGUAACCGGCACUCCU	28
NR1H3-925-945	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCAACAGUGUAACCGGCGAUCCUU	29
NR1H3-927-947	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAACAGUGUAACCGGCGCUACUUUU	30
NR1H3-928-948	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACAGUGUAACCGGCGCUCAUUUUC	31
NR1H3-929-949	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAGUGUAACCGGCGCUCCAUUUCU	32
NR1H3-930-950	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGUGUAACCGGCGCUCCUAUUCUG	33
NR1H3-931-951	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUGUAACCGGCGCUCCUUAUCUGA	34
NR1H3-932-952	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGUAACCGGCGCUCCUUUACUGAC	35
NR1H3-933-953	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGUAACCGGCGCUCCUUUUAUGACC	36
NR1H3-941-	Secuencia	Hebra sentido de	GCGCUCCUUUUCUGACCGGA	37

961	Artificial	25 mer	UUCGA	
NR1H3-944-964	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCCUUUUCUGACCGGCUUAGAGUC	38
NR1H3-945-965	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCUUUUCUGACCGGCUUCAAGUCA	39
NR1H3-946-966	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUUUUCUGACCGGCUUCGAGUCAC	40
NR1H3-947-967	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUUUUCUGACCGGCUUCGAAUCACG	41
NR1H3-949-969	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUUCUGACCGGCUUCGAGUAACGCC	42
NR1H3-951-971	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUGACCGGCUUCGAGUCAAGCCUU	43
NR1H3-952-972	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGACCGGCUUCGAGUCACACCUUG	44
NR1H3-953-973	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGACCGGCUUCGAGUCACGACUUGG	45
NR1H3-1151-1171	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGUGAUGCUUCUGGAGACAACUCGG	46
NR1H3-1153-1173	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAUGCUUCUGGAGACAUCACGGAG	47
NR1H3-1154-1174	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUGCUUCUGGAGACAUCUAGGAGG	48
NR1H3-1155-1175	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUGCUUCUGGAGACAUCUCAGAGGU	49
NR1H3-1156-1176	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCUUCUGGAGACAUCUCGAAGGUA	50
NR1H3-1157-1177	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUUCUGGAGACAUCUCGGAGGUAC	51
NR1H3-1158-1178	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUUCUGGAGACAUCUCGGAAGUACA	52
NR1H3-1159-1179	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUCUGGAGACAUCUCGGAGAUACAA	53
NR1H3-1160-1180	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUGGAGACAUCUCGGAGGAACAAC	54
NR1H3-1161-1181	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGGAGACAUCUCGGAGGUACAACC	55
NR1H3-1162-1182	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGAGACAUCUCGGAGGUAAAACCC	56
NR1H3-1163-1183	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAGACAUCUCGGAGGUACAACCCU	57
NR1H3-1164-1184	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGACAUCUCGGAGGUACAACCCUG	58
NR1H3-1165-1185	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGACAUCUCGGAGGUACAAACCUGG	59
NR1H3-1166-	Secuencia	Hebra sentido de	GACAUCUCGGAGGUACAACA	60

1186	Artificial	25 mer	CUGGG	
NR1H3-1167-1187	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAUCUCGGAGGUACAACCAUGGGA	61
NR1H3-1169-1189	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCUCGGAGGUACAACCCUAGGAGU	62
NR1H3-1170-1190	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUCGGAGGUACAACCCUGAGAGUG	63
NR1H3-1171-1191	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCGGAGGUACAACCCUGGAAGUGA	64
NR1H3-1173-1193	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGGAGGUACAACCCUGGGAAUGAGA	65
NR1H3-1175-1195	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGGUACAACCCUGGGAGUAAGAGU	66
NR1H3-1176-1196	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGUACAACCCUGGGAGUGAGAGUA	67
NR1H3-1177-1197	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGUACAACCCUGGGAGUGAAAGUAU	68
NR1H3-1178-1198	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUACAACCCUGGGAGUGAGAGUAUC	69
NR1H3-1179-1199	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UACAACCCUGGGAGUGAGAAUAUCA	70
NR1H3-1180-1200	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAACCCUGGGAGUGAGAGAAUCAC	71
NR1H3-1181-1201	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAACCCUGGGAGUGAGAGUAUCACC	72
NR1H3-1182-1202	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACCCUGGGAGUGAGAGUAACACCU	73
NR1H3-1183-1203	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCCUGGGAGUGAGAGUAUAACCUU	74
NR1H3-1184-1204	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCUGGGAGUGAGAGUAUCACCUUC	75
NR1H3-1185-1205	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUGGGAGUGAGAGUAUCAACUUCC	76
NR1H3-1186-1206	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGGGAGUGAGAGUAUCACAUUCCU	77
NR1H3-1187-1207	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGGAGUGAGAGUAUCACCAUCCUC	78
NR1H3-1188-1208	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGGAGUGAGAGUAUCACCUACCUCA	79
NR1H3-1190-1210	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGUGAGAGUAUCACCUUCAUCAAG	80
NR1H3-1191-1211	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUGAGAGUAUCACCUUCCACAAGG	81
NR1H3-1192-1212	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGAGAGUAUCACCUUCCUAAAGGA	82
NR1H3-1193-	Secuencia	Hebra sentido de	UGAGAGUAUCACCUUCCUCA	83

1213	Artificial	25 mer	AGGAU	
NR1H3-1194-1214	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGAGUAUCACCUUCCUCAAGGAUU	84
NR1H3-1196-1216	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGUAUCACCUUCCUCAAGAAUUUC	85
NR1H3-1197-1217	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUAUCACCUUCCUCAAGGAUUUCA	86
NR1H3-1198-1218	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUAUCACCUUCCUCAAGGAAUUCAG	87
NR1H3-1199-1219	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAUCACCUUCCUCAAGGAUAUCAGU	88
NR1H3-1200-1220	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCACCUUCCUCAAGGAUUACAGUU	89
NR1H3-1203-1223	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCUUCCUCAAGGAUUUCAAUUAUA	90
NR1H3-1204-1224	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUUCCUCAAGGAUUUCAGAUAUAA	91
NR1H3-1207-1227	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAAAACCG	92
NR1H3-1211-1231	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAAGGAUUUCAGUUAUAACAGGGAA	93
NR1H3-1212-1232	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGGAUUUCAGUUAUAACCAGGAAG	94
NR1H3-1213-1233	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGAUUUCAGUUAUAACCGAGAAGA	95
NR1H3-1214-1234	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAUUUCAGUUAUAACCGGAAAGAC	96
NR1H3-1215-1235	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUUUCAGUUAUAACCGGGAAGACU	97
NR1H3-1216-1236	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUUUCAGUUAUAACCGGGAAGACUU	98
NR1H3-1217-1237	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUUCAGUUAUAACCGGGAAAACUUU	99
NR1H3-1218-1238	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUCAGUUAUAACCGGGAAGACUUUG	100
NR1H3-1219-1239	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCAGUUAUAACCGGGAAGAAUUUGC	101
NR1H3-1220-1240	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGUUAUAACCGGGAAGACAUUGCC	102
NR1H3-1222-1242	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUUAUAACCGGGAAGACUUAGCCAA	103
NR1H3-1223-1243	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUAUAACCGGGAAGACUUUACCAAA	104
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAUAACCGGGAAGACUUUGACAAAG	105
NR1H3-1225-	Secuencia	Hebra sentido de	AUAACCGGGAAGACUUUGCA	106

1245	Artificial	25 mer	AAAGC	
NR1H3-1226-1246	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAACCGGGAAGACUUUGCCAAAGCA	107
NR1H3-1227-1247	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACCGGGAAGACUUUGCCAAAGCAG	108
NR1H3-1228-1248	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCGGGAAGACUUUGCCAAAGCAGG	109
NR1H3-1229-1249	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCGGGAAGACUUUGCCAAAACAGGG	110
NR1H3-1232-1252	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAAGACUUUGCCAAAGCAAGGCUG	111
NR1H3-1233-1253	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAAGACUUUGCCAAAGCAGAGCUGC	112
NR1H3-1234-1254	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGACUUUGCCAAAGCAGGACUGCA	113
NR1H3-1235-1255	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGACUUUGCCAAAGCAGGGAUGCAA	114
NR1H3-1236-1256	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACUUUGCCAAAGCAGGGCAGCAAG	115
NR1H3-1237-1257	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACUUUGCCAAAGCAGGGCUACAAGU	116
NR1H3-1238-1258	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUUUGCCAAAGCAGGGCUGAAAGUG	117
NR1H3-1241-1261	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCCAAAGCAGGGCUGCAAAUGGAA	118
NR1H3-1242-1262	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCCAAAGCAGGGCUGCAAGAGGAAU	119
NR1H3-1243-1263	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAAAGCAGGGCUGCAAGUAGAAUU	120
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAAAUUC	121
NR1H3-1245-1265	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAAGCAGGGCUGCAAGUGGAAUUCA	122
NR1H3-1246-1266	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGCAGGGCUGCAAGUGGAAUUCAU	123
NR1H3-1247-1267	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCAGGGCUGCAAGUGGAAAUCAUC	124
NR1H3-1248-1268	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAGGGCUGCAAGUGGAAUACAUCA	125
NR1H3-1250-1270	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGGCUGCAAGUGGAAUUCAUCAAC	126
NR1H3-1251-1271	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGGCUGCAAGUGGAAUUCAACAACC	127
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAAACCC	128
NR1H3-1253-	Secuencia	Hebra sentido de	GCUGCAAGUGGAAUUCAUCA	129

1273	Artificial	25 mer	ACCCC	
NR1H3-1256-1276	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAAGUGGAAUUCAUCAACACCAUC	130
NR1H3-1258-1278	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGUGGAAUUCAUCAACCCAAUCUU	131
NR1H3-1259-1279	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUGGAAUUCAUCAACCCCAUCUUC	132
NR1H3-1261-1281	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGAAUUCAUCAACCCCAUAUUCGA	133
NR1H3-1262-1282	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAAUUCAUCAACCCCAUCAUCGAG	134
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUUCAUCAACCCCAUCUUCAAGUUC	135
NR1H3-1266-1286	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAGUUCU	136
NR1H3-1267-1287	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCAUCAACCCCAUCUUCGAAUUCUC	137
NR1H3-1268-1288	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUCAACCCCAUCUUCGAGAUCUCC	138
NR1H3-1269-1289	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCAACCCCAUCUUCGAGUACUCCA	139
NR1H3-1270-1290	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCAACCCCAUCUUCGAGUUAUCCAG	140
NR1H3-1271-1291	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAACCCCAUCUUCGAGUUCACCAGG	141
NR1H3-1272-1292	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACCCCAUCUUCGAGUUCUACAGGG	142
NR1H3-1273-1293	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCCCAUCUUCGAGUUCUCAAGGGC	143
NR1H3-1275-1295	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCAUCUUCGAGUUCUCCAAGGCCA	144
NR1H3-1276-1296	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAUCUUCGAGUUCUCCAGAGCCAU	145
NR1H3-1277-1297	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUCUUCGAGUUCUCCAGGACCAUG	146
NR1H3-1278-1298	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCUUCGAGUUCUCCAGGGACAUGA	147
NR1H3-1279-1299	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUUCGAGUUCUCCAGGGCAAUGAA	148
NR1H3-1280-1300	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUUCGAGUUCUCCAGGGCCAUGAAU	149
NR1H3-1281-1301	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUCGAGUUCUCCAGGGCCAAGAAUG	150
NR1H3-1282-1302	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCGAGUUCUCCAGGGCCAUAAAUGA	151
NR1H3-1283-	Secuencia	Hebra sentido de	CGAGUUCUCCAGGGCCAUGA	152

1303	Artificial	25 mer	AUGAG	
NR1H3-1284-1304	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGUUCUCCAGGGCCAUGAAUGAGC	153
NR1H3-1285-1305	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUUCUCCAGGGCCAUGAAAGAGCU	154
NR1H3-1286-1306	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUUCUCCAGGGCCAUGAAUAAGCUG	155
NR1H3-1288-1308	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUCCAGGGCCAUGAAUGAACUGCA	156
NR1H3-1289-1309	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCCAGGGCCAUGAAUGAGAUGCAA	157
NR1H3-1290-1310	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCAGGGCCAUGAAUGAGCAGCAAC	158
NR1H3-1291-1311	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAGGGCCAUGAAUGAGCUACAACU	159
NR1H3-1292-1312	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGGGCCAUGAAUGAGCUGAAACUC	160
NR1H3-1293-1313	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGGCCAUGAAUGAGCUGCAACUCA	161
NR1H3-1294-1314	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGGCCAUGAAUGAGCUGCAACUCAA	162
NR1H3-1295-1315	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGCCAUGAAUGAGCUGCAAAUCAAU	163
NR1H3-1296-1316	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCCAUGAAUGAGCUGCAACACAAUG	164
NR1H3-1297-1317	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAUGAAUGAGCUGCAACUAAAUGA	165
NR1H3-1338-1358	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCAUUGCUAUCAGCAUCUACUCUG	166
NR1H3-1339-1359	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCAUUGCUAUCAGCAUCUUAUCUGC	167
NR1H3-1340-1360	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUUGCUAUCAGCAUCUUCACUGCA	168
NR1H3-1341-1361	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUUGCUAUCAGCAUCUUCUAUGCAG	169
NR1H3-1342-1362	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUGCUAUCAGCAUCUUCUCAGCAGA	170
NR1H3-1343-1363	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCUAUCAGCAUCUUCUCUACAGAC	171
NR1H3-1344-1364	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUAUCAGCAUCUUCUCUGAAGACC	172
NR1H3-1345-1365	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUAUCAGCAUCUUCUCUGCAGACCG	173
NR1H3-1346-1366	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAUCAGCAUCUUCUCUGCAAACCGG	174
NR1H3-1347-	Secuencia	Hebra sentido de	AUCAGCAUCUUCUCUGCAGA	175

1367	Artificial	25 mer	CCGGC	
NR1H3-1377-1443	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGCAGGACCAGCUCCAGGAAGAGA	176
NR1H3-1379-1445	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAGGACCAGCUCCAGGUAAAGAGG	177
NR1H3-1383-1449	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACCAGCUCCAGGUAGAGAAGCUGC	178
NR1H3-1384-1450	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCAGCUCCAGGUAGAGAGACUGCA	179
NR1H3-1385-1451	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAGCUCCAGGUAGAGAGGAUGCAG	180
NR1H3-1387-1453	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCUCCAGGUAGAGAGGCUACAGCA	181
NR1H3-1388-1454	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUCCAGGUAGAGAGGCUGAAGCAC	182
NR1H3-1391-1457	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAGGUAGAGAGGCUGCAGAACACA	183
NR1H3-1393-1459	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGUAGAGAGGCUGCAGCAAACAUA	184
NR1H3-1394-1460	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGUAGAGAGGCUGCAGCACACAUAU	185
NR1H3-1395-1461	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUAGAGAGGCUGCAGCACAAAUAUG	186
NR1H3-1396-1462	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAGAGAGGCUGCAGCACACAUAUGU	187
NR1H3-1397-1463	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAGAGGCUGCAGCACACAAAUGUG	188
NR1H3-1398-1464	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGAGGCUGCAGCACACAUAUGUGG	189
NR1H3-1399-1465	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAGGCUGCAGCACACAUAAGUGGA	190
NR1H3-1400-1466	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGGCUGCAGCACACAUAUAUGGAA	191
NR1H3-1401-1467	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGCUGCAGCACACAUAUGAGGAAG	192
NR1H3-1402-1468	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGCUGCAGCACACAUAUGUAGAAGC	193
NR1H3-1403-1469	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUGCAGCACACAUAUGUGAAAGCC	194
NR1H3-1404-1470	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGCAGCACACAUAUGUGGAAGCCC	195
NR1H3-1406-1472	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAGCACACAUAUGUGGAAACCCUG	196
NR1H3-1407-1473	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGCACACAUAUGUGGAAGACCUGC	197
NR1H3-1408-	Secuencia	Hebra sentido de	AGCACACAUAUGUGGAAGCA	198

1474	Artificial	25 mer	CUGCA	
NR1H3-1410-1476	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACACAUAUGUGGAAGCCCAGCAUG	199
NR1H3-1411-1477	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACACAUAUGUGGAAGCCCUACAUGC	200
NR1H3-1412-1478	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACAUAUGUGGAAGCCCUGAAUGCC	201
NR1H3-1413-1479	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAUAUGUGGAAGCCCUGCAUGCCU	202
NR1H3-1414-1480	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUAUGUGGAAGCCCUGCAAGCCUA	203
NR1H3-1415-1481	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUAUGUGGAAGCCCUGCAUACCUAC	204
NR1H3-1416-1482	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAUGUGGAAGCCCUGCAUGACUACG	205
NR1H3-1417-1483	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUGUGGAAGCCCUGCAUGCAUACGU	206
NR1H3-1418-1484	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGUGGAAGCCCUGCAUGCCAACGUC	207
NR1H3-1419-1485	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGGAAGCCCUGCAUGCCUACGUCU	208
NR1H3-1420-1486	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGAAGCCCUGCAUGCCUAAGUCUC	209
NR1H3-1421-1487	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAAGCCCUGCAUGCCUACAUCUCC	210
NR1H3-1422-1488	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAAGCCCUGCAUGCCUACGACUCCA	211
NR1H3-1423-1489	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGCCCUGCAUGCCUACGUAUCCAU	212
NR1H3-1424-1490	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCCCUGCAUGCCUACGUCACCAUC	213
NR1H3-1425-1491	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCCCUGCAUGCCUACGUCUACAUCC	214
NR1H3-1426-1492	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCUGCAUGCCUACGUCUCAAUCCA	215
NR1H3-1427-1493	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUGCAUGCCUACGUCUCCAUCCAC	216
NR1H3-1428-1494	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGCAUGCCUACGUCUCCAACCACC	217
NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCAUGCCUACGUCUCCAUACACCA	218
NR1H3-1430-1496	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAUGCCUACGUCUCCAUCAACCAU	219
NR1H3-1431-1497	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUGCCUACGUCUCCAUCCACCAUC	220
NR1H3-1432-	Secuencia	Hebra sentido de	AUGCCUACGUCUCCAUCCAA	221

1498	Artificial	25 mer	CAUCC	
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCCUACGUCUCCAUCCACAAUCCC	222
NR1H3-1434-1500	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCCUACGUCUCCAUCCACCAUCCCC	223
NR1H3-1435-1501	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUACGUCUCCAUCCACCAACCCCA	224
NR1H3-1436-1502	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUACGUCUCCAUCCACCAUACCCAU	225
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UACGUCUCCAUCCACCAUCACCAUG	226
NR1H3-1438-1504	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACGUCUCCAUCCACCAUCCACAUGA	227
NR1H3-1439-1505	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGUCUCCAUCCACCAUCCCAAUGAC	228
NR1H3-1440-1506	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUCUCCAUCCACCAUCCCCAUGACC	229
NR1H3-1442-1508	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCCAUCCACCAUCCCCAUAACCGA	230
NR1H3-1443-1509	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCAUCCACCAUCCCCAUGACCGAC	231
NR1H3-1444-1510	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAUCCACCAUCCCCAUGAACGACU	232
NR1H3-1445-1511	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUCCACCAUCCCCAUGACAGACUG	233
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCCACCAUCCCCAUGACCAACUGA	234
NR1H3-1447-1513	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCACCAUCCCCAUGACCGACUGAU	235
NR1H3-1448-1514	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCACCAUCCCCAUGACCGAAUGAUG	236
NR1H3-1449-1515	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACCAUCCCCAUGACCGACAGAUGU	237
NR1H3-1450-1516	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCAUCCCCAUGACCGACUAAUGUU	238
NR1H3-1451-1517	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAUCCCCAUGACCGACUGAUGUUC	239
NR1H3-1452-1518	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAUCCCCAUGACCGACUGAAGUUCC	240
NR1H3-1453-1519	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCCCCAUGACCGACUGAUAUUCCC	241
NR1H3-1454-1520	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCCCAUGACCGACUGAUGAUCCCA	242
NR1H3-1455-1521	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCCAUGACCGACUGAUGUACCCAC	243
NR1H3-1456-	Secuencia	Hebra sentido de	CCCAUGACCGACUGAUGUUA	244

1522	Artificial	25 mer	CCACG	
NR1H3-1457-1523	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCAUGACCGACUGAUGUUCACACGG	245
NR1H3-1459-1525	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUGACCGACUGAUGUUCCCACGGAU	246
NR1H3-1460-1526	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGACCGACUGAUGUUCCCAAGGAUG	247
NR1H3-1461-1527	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACCGACUGAUGUUCCCACAGAUGC	248
NR1H3-1462-1528	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCGACUGAUGUUCCCACGAAUGCU	249
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCGACUGAUGUUCCCACGGAUGCUA	250
NR1H3-1465-1531	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACUGAUGUUCCCACGGAUACUAAU	251
NR1H3-1466-1532	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACUGAUGUUCCCACGGAUGAUAAUG	252
NR1H3-1468-1534	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAUGUUCCCACGGAUGCUAAUGAA	253
NR1H3-1469-1535	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUGUUCCCACGGAUGCUAAUGAAA	254
NR1H3-1471-1537	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGUUCCCACGGAUGCUAAUAAAACU	255
NR1H3-1472-1538	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUUCCCACGGAUGCUAAUGAAACUG	256
NR1H3-1473-1539	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUCCCACGGAUGCUAAUGAAACUGG	257
NR1H3-1474-1540	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCCACGGAUGCUAAUGAAACUGGU	258
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCACGGAUGCUAAUGAAAAUGGUG	259
NR1H3-1476-1542	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCACGGAUGCUAAUGAAACAGGUGA	260
NR1H3-1477-1543	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACGGAUGCUAAUGAAACUAGUGAG	261
NR1H3-1478-1544	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACGGAUGCUAAUGAAACUGAUGAGC	262
NR1H3-1479-1545	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGGAUGCUAAUGAAACUGGAGAGCC	263
NR1H3-1480-1546	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAUGCUAAUGAAACUGGUAAGCCU	264
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUGCUAAUGAAACUGGUGAGCCUC	265
NR1H3-1483-1549	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCUAAUGAAACUGGUGAGACUCCG	266
NR1H3-1484-	Secuencia	Hebra sentido de	GCUAAUGAAACUGGUGAGCA	267

1550	Artificial	25 mer	UCCGG	
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUAAUGAAACUGGUGAGCCACCGGA	268
NR1H3-1486-1552	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UAAUGAAACUGGUGAGCCUACGGAC	269
NR1H3-1487-1553	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAUGAAACUGGUGAGCCUCAGGACC	270
NR1H3-1488-1554	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUGAAACUGGUGAGCCUCCAGACCC	271
NR1H3-1489-1555	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAAACUGGUGAGCCUCCGAACCCU	272
NR1H3-1491-1557	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAACUGGUGAGCCUCCGGAACCUGA	273
NR1H3-1492-1558	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACUGGUGAGCCUCCGGACACUGAG	274
NR1H3-1494-1560	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGGUGAGCCUCCGGACCCAGAGCA	275
NR1H3-1505-1571	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCGGACCCUGAGCAGCGUCAACUCA	276
NR1H3-1507-1573	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGACCCUGAGCAGCGUCCAAUCAGA	277
NR1H3-1508-1574	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACCCUGAGCAGCGUCCACACAGAG	278
NR1H3-1509-1575	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACCCUGAGCAGCGUCCACUAAGAGC	279
NR1H3-1510-1576	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCUGAGCAGCGUCCACUCAGAGCA	280
NR1H3-1511-1577	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUGAGCAGCGUCCACUCAAAGCAA	281
NR1H3-1512-1578	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGAGCAGCGUCCACUCAGAGCAAG	282
NR1H3-1513-1579	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAGCAGCGUCCACUCAGAACAAGU	283
NR1H3-1514-1580	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGCAGCGUCCACUCAGAGAAAGUG	284
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCAGCGUCCACUCAGAGCAAGUGU	285
NR1H3-1516-1582	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAGCGUCCACUCAGAGCAAGUGUU	286
NR1H3-1517-1583	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGCGUCCACUCAGAGCAAAUGUUU	287
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCGUCCACUCAGAGCAAGAGUUUG	288
NR1H3-1519-1585	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCGUCCACUCAGAGCAAGUAUUUGC	289
NR1H3-1520-	Secuencia	Hebra sentido de	CGUCCACUCAGAGCAAGUGA	290

1586	Artificial	25 mer	UUGCA	
NR1H3-1521-1587	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUCCACUCAGAGCAAGUGUAUGCAC	291
NR1H3-1522-1588	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCACUCAGAGCAAGUGUUAGCACU	292
NR1H3-1523-1589	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCACUCAGAGCAAGUGUUUACACUG	293
NR1H3-1525-1591	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACUCAGAGCAAGUGUUUGCACUGCG	294
NR1H3-1526-1592	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCAGAGCAAGUGUUUGCAAUGCGU	295
NR1H3-1527-1593	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCAGAGCAAGUGUUUGCACAGCGUC	296
NR1H3-1528-1594	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGAGCAAGUGUUUGCACUACGUCU	297
NR1H3-1529-1595	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAGCAAGUGUUUGCACUGAGUCUG	298
NR1H3-1530-1596	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGCAAGUGUUUGCACUGCAUCUGC	299
NR1H3-1531-1597	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCAAGUGUUUGCACUGCGACUGCA	300
NR1H3-1532-1598	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAAGUGUUUGCACUGCGUAUGCAG	301
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAAGUGUUUGCACUGCGUCAGCAGG	302
NR1H3-1534-1600	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGUGUUUGCACUGCGUCUACAGGA	303
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAAGGAC	304
NR1H3-1536-1602	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGUUUGCACUGCGUCUGCAGGACA	305
NR1H3-1537-1603	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGUUUGCACUGCGUCUGCAAGACAA	306
NR1H3-1538-1604	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUUUGCACUGCGUCUGCAGAACAAA	307
NR1H3-1539-1605	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUUGCACUGCGUCUGCAGGACAAAA	308
NR1H3-1540-1606	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UUGCACUGCGUCUGCAGGAAAAAAA	309
NR1H3-1541-1607	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCACUGCGUCUGCAGGACAAAAAG	310
NR1H3-1542-1608	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCACUGCGUCUGCAGGACAAAAAGC	311
NR1H3-1543-1609	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACUGCGUCUGCAGGACAAAAAGCU	312
NR1H3-1544-	Secuencia	Hebra sentido de	ACUGCGUCUGCAGGACAAAA	313

1610	Artificial	25 mer	AGCUC	
NR1H3-1545-1611	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGCGUCUGCAGGACAAAAAGCUCC	314
NR1H3-1546-1612	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCGUCUGCAGGACAAAAAACUCCC	315
NR1H3-1547-1613	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCGUCUGCAGGACAAAAAGAUCCCA	316
NR1H3-1548-1614	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGUCUGCAGGACAAAAAGCACCCAC	317
NR1H3-1549-1615	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUCUGCAGGACAAAAAGCUACCACC	318
NR1H3-1550-1616	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUGCAGGACAAAAAGCUCACACCG	319
NR1H3-1551-1617	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGCAGGACAAAAAGCUCCAACCGC	320
NR1H3-1553-1619	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCAGGACAAAAAGCUCCCAACGCUG	321
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGGACAAAAAGCUCCCACAGCUGC	322
NR1H3-1555-1621	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGGACAAAAAGCUCCCACCACUGCU	323
NR1H3-1556-1622	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGACAAAAAGCUCCCACCGAUGCUC	324
NR1H3-1558-1624	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAAAAAGCUCCCACCGCUACUCUC	325
NR1H3-1559-1625	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAAAAAGCUCCCACCGCUGAUCUCU	326
NR1H3-1560-1626	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAAAAGCUCCCACCGCUGCACUCUG	327
NR1H3-1561-1627	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAAAGCUCCCACCGCUGCUAUCUGA	328
NR1H3-1562-1628	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAAGCUCCCACCGCUGCUCACUGAG	329
NR1H3-1563-1629	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AAGCUCCCACCGCUGCUCUAUGAGA	330
NR1H3-1564-1630	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGCUCCCACCGCUGCUCUCAGAGAU	331
NR1H3-1565-1631	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUCCCACCGCUGCUCUCUAAGAUC	332
NR1H3-1567-1633	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCCACCGCUGCUCUCUGAAAUCUG	333
NR1H3-1569-1635	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCACCGCUGCUCUCUGAGAACUGGG	334
NR1H3-1570-1636	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CACCGCUGCUCUCUGAGAUAUGGGA	335
NR1H3-1572-	Secuencia	Hebra sentido de	CCGCUGCUCUCUGAGAUCUA	336

1638	Artificial	25 mer	GGAUG	
NR1H3-1573-1639	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CGCUGCUCUCUGAGAUCUGAGAUGU	337
NR1H3-1574-1640	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUGCUCUCUGAGAUCUGGAAUGUG	338
NR1H3-1577-1643	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUCUCUGAGAUCUGGGAUAUGCAC	339
NR1H3-1579-1645	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUCUGAGAUCUGGGAUGUACACGA	340
NR1H3-1580-1646	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCUGAGAUCUGGGAUGUGAACGAA	341
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUGAGAUCUGGGAUGUGCACGAAU	342
NR1H3-1582-1648	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGAGAUCUGGGAUGUGCAAGAAUG	343
NR1H3-1583-1649	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAGAUCUGGGAUGUGCACAAAUGA	344
NR1H3-1584-1650	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGAUCUGGGAUGUGCACGAAUGAC	345
NR1H3-1585-1651	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAUCUGGGAUGUGCACGAAUGACU	346
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUCUGGGAUGUGCACGAAAGACUG	347
NR1H3-1587-1653	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AUCUGGGAUGUGCACGAAUAACUGU	348
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCUGGGAUGUGCACGAAUGACUGUU	349
NR1H3-1589-1655	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGGGAUGUGCACGAAUGAAUGUUC	350
NR1H3-1590-1656	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGGAUGUGCACGAAUGACAGUUCU	351
NR1H3-1591-1657	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGGAUGUGCACGAAUGACUAUUCUG	352
NR1H3-1592-1658	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAUGUGCACGAAUGACUGAUCUGU	353
NR1H3-1593-1659	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAUGUGCACGAAUGACUGUACUGUC	354
NR1H3-1656-1720	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGUGGCUGCCUCCUAGAAAUGGAA	355
NR1H3-1657-1721	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGUGGCUGCCUCCUAGAAGAGGAAC	356
NR1H3-1658-1722	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGGCUGCCUCCUAGAAGUAGAACA	357
NR1H3-1659-1723	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGCUGCCUCCUAGAAGUGAAACAG	358
NR1H3-1660-	Secuencia	Hebra sentido de	GGCUGCCUCCUAGAAGUGGA	359

1724	Artificial	25 mer	ACAGA	
NR1H3-1661-1725	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCUGCCUCCUAGAAGUGGAACAGAC	360
NR1H3-1662-1726	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGCCUCCUAGAAGUGGAAAAGACU	361
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAGACUG	362
NR1H3-1664-1728	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GCCUCCUAGAAGUGGAACAAACUGA	363
NR1H3-1665-1729	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUCCUAGAAGUGGAACAGACUGAG	364
NR1H3-1666-1730	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUCCUAGAAGUGGAACAGAAUGAGA	365
NR1H3-1667-1731	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UCCUAGAAGUGGAACAGACAGAGAA	366
NR1H3-1668-1732	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCUAGAAGUGGAACAGACUAAGAAG	367
NR1H3-1669-1733	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUAGAAGUGGAACAGACUGAGAAGG	368
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGAAGUGGAACAGACUGAGAAGGGC	369
NR1H3-1677-1741	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GGAACAGACUGAGAAGGGCAAACAU	370
NR1H3-1679-1743	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AACAGACUGAGAAGGGCAAACAUUC	371
NR1H3-1680-1744	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACAGACUGAGAAGGGCAAAAAUUCC	372
NR1H3-1681-1745	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CAGACUGAGAAGGGCAAACAUUCCU	373
NR1H3-1682-1746	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	AGACUGAGAAGGGCAAACAAUCCUG	374
NR1H3-1683-1747	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GACUGAGAAGGGCAAACAUACCUGG	375
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	ACUGAGAAGGGCAAACAUUACUGGG	376
NR1H3-1685-1749	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CUGAGAAGGGCAAACAUUCAUGGGA	377
NR1H3-1686-1750	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGAGAAGGGCAAACAUUCCAGGGAG	378
NR1H3-1687-1751	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GAGAAGGGCAAACAUUCCUAGGAGC	379
NR1H3-1728-1792	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCCGUGGCAUUAAAAGAGAAUCAAA	380
NR1H3-1729-1793	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	CCGUGGCAUUAAAAGAGAGACAAAG	381
NR1H3-1730-	Secuencia	Hebra sentido de	CGUGGCAUUAAAAGAGAGUA	382

1794	Artificial	25 mer	AAAGG	
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	GUGGCAUUAAAAGAGAGUCAAAGGG	383
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 25 mer	UGGCAUUAAAAGAGAGUCAAAGGGU	384
NR1H3-764-784-861	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCGGAUCUGUUCUUCUGACAGGACACA	385
NR1H3-766-786-863	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGCGUAUCUGUUCUUCUGACAGGACA	386
NR1H3-789-809-886	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUCUUGCCGCUUCAGUUUCUUCAGGC	387
NR1H3-790-810-887	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCUCUUGCCGCUUCAGUUUCUUCAGG	388
NR1H3-791-811-888	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCCUUUUGCCGCUUCAGUUUCUUCAG	389
NR1H3-792-812-889	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUCCUCUUGCCGCUUCAGUUUCUUCA	390
NR1H3-793-813-890	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCUCUUCUUGCCGCUUCAGUUUCUUC	391
NR1H3-795-815-892	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUUCCUCCUCUUGCCGCUUCAGUUUCU	392
NR1H3-796-816-893	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUUCUUCCUCUUGCCGCUUCAGUUUC	393
NR1H3-797-817-894	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGUUUCUCCUCUUGCCGCUUCAGUUU	394
NR1H3-798-818-895	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUGUUCCUCCUCUUGCCGCUUCAGUU	395
NR1H3-799-819-896	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCCUGUUCCUCCUCUUGCCGCUUCAGU	396
NR1H3-802-822-899	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAGCUUGUUCCUCCUCUUGCCGCUUC	397
NR1H3-803-823-900	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGAGUCUGUUCCUCCUCUUGCCGCUU	398
NR1H3-804-824-901	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUGAUCCUGUUCCUCCUCUUGCCGCU	399
NR1H3-806-826-903	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCAUUAGCCUGUUCCUCCUCUUGCCG	400
NR1H3-808-828-905	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGGCUUGAGCCUGUUCCUCCUCUUGC	401
NR1H3-809-829-906	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUGGUAUGAGCCUGUUCCUCCUCUUG	402
NR1H3-810-830-907	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGUGUCAUGAGCCUGUUCCUCCUCUU	403
NR1H3-811-831-908	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUGUUGCAUGAGCCUGUUCCUCCUCU	404
NR1H3-813-	Secuencia	Hebra antisentido	AGGAUUUGGCAUGAGCCUGU	405

833-910	Artificial	de 27 mer	UCCUCCU	
NR1H3-844	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUUUGUGGGGGUGAGGAAGC CCUGGGG	406
NR1H3-895-915-992	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCGACUAGCUUCUCGAUCAU GCCCAGU	407
NR1H3-898-918-995	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGCUACGAGCUUCUCGAU CAUGCCC	408
NR1H3-915-935	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUUAUACUGUUGCUGGGCA GCGACGA	409
NR1H3-917-937	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCGGUUACACUGUUGCUGGG CAGCGAC	410
NR1H3-922-942	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGCGUCGGUUACACUGUUG CUGGGCA	411
NR1H3-924-944	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGAGUGCCGGUUACACUGU UGCUGGG	412
NR1H3-925-945	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAGGAUCGCCGGUUACACUG UUGCUGG	413
NR1H3-927-947	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAAAGUAGCGCCGGUUACAC UGUUGCU	414
NR1H3-928-948	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAAAUGAGCGCCGGUUACA CUGUUGC	415
NR1H3-929-949	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGAAAUGGAGCGCCGGUUAC ACUGUUG	416
NR1H3-930-950	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGAAUAGGAGCGCCGGUUA CACUGUU	417
NR1H3-931-951	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAGAUAAGGAGCGCCGGUU ACACUGU	418
NR1H3-932-952	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCAGUAAAGGAGCGCCGGU UACACUG	419
NR1H3-933-953	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUCAUAAAAGGAGCGCCGG UUACACU	420
NR1H3-941-961	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCGAAUCCGGUCAGAAAAGG AGCGCCG	421
NR1H3-944-964	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GACUCUAAGCCGGUCAGAAA AGGAGCG	422
NR1H3-945-965	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGACUUGAAGCCGGUCAGAA AAGGAGC	423
NR1H3-946-966	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGACUCGAAGCCGGUCAGA AAAGGAG	424
NR1H3-947-967	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGUGAUUCGAAGCCGGUCAG AAAAGGA	425
NR1H3-949-969	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCGUUACUCGAAGCCGGUC AGAAAAG	426
NR1H3-951-971	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAGGCUUGACUCGAAGCCGG UCAGAAA	427
NR1H3-952-	Secuencia	Hebra antisentido	CAAGGUGUGACUCGAAGCCG	428

972	Artificial	de 27 mer	GUCAGAA	
NR1H3-953-973	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCAAGUCGUGACUCGAAGCCGGUCAGA	429
NR1H3-1151-1171	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCGAGUUGUCUCCAGAAGCAUCACCUG	430
NR1H3-1153-1173	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCCGUGAUGUCUCCAGAAGCAUCACC	431
NR1H3-1154-1174	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUCCUAGAUGUCUCCAGAAGCAUCAC	432
NR1H3-1155-1175	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACCUCUGAGAUGUCUCCAGAAGCAUCA	433
NR1H3-1156-1176	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UACCUUCGAGAUGUCUCCAGAAGCAUC	434
NR1H3-1157-1177	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUACCUCCGAGAUGUCUCCAGAAGCAU	435
NR1H3-1158-1178	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUACUUCCGAGAUGUCUCCAGAAGCA	436
NR1H3-1159-1179	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGUAUCUCCGAGAUGUCUCCAGAAGC	437
NR1H3-1160-1180	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUUGUUCCUCCGAGAUGUCUCCAGAAG	438
NR1H3-1161-1181	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUUGUACCUCCGAGAUGUCUCCAGAA	439
NR1H3-1162-1182	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGUUUUACCUCCGAGAUGUCUCCAGA	440
NR1H3-1163-1183	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGGUUGUACCUCCGAGAUGUCUCCAG	441
NR1H3-1164-1184	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGGGUUGUACCUCCGAGAUGUCUCCA	442
NR1H3-1165-1185	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCAGGUUUGUACCUCCGAGAUGUCUCC	443
NR1H3-1166-1186	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCAGUGUUGUACCUCCGAGAUGUCUC	444
NR1H3-1167-1187	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCCAUGGUUGUACCUCCGAGAUGUCU	445
NR1H3-1169-1189	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACUCCUAGGGUUGUACCUCCGAGAUGU	446
NR1H3-1170-1190	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACUCUCAGGGUUGUACCUCCGAGAUG	447
NR1H3-1171-1191	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCACUUCCAGGGUUGUACCUCCGAGAU	448
NR1H3-1173-1193	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUCAUUCCCAGGGUUGUACCUCCGAG	449
NR1H3-1175-1195	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACUCUUACUCCCAGGGUUGUACCUCCG	450
NR1H3-1176-	Secuencia	Hebra antisentido	UACUCUCACUCCCAGGGUUG	451

1196	Artificial	de 27 mer	UACCUCC	
NR1H3-1177-1197	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUACUUUCACUCCCAGGGUUGUACCUC	452
NR1H3-1178-1198	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUACUCUCACUCCCAGGGUUGUACCU	453
NR1H3-1179-1199	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAUAUUCUCACUCCCAGGGUUGUACC	454
NR1H3-1180-1200	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGAUUCUCUCACUCCCAGGGUUGUAC	455
NR1H3-1181-1201	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUGAUACUCUCACUCCCAGGGUUGUA	456
NR1H3-1182-1202	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGUGUUACUCUCACUCCCAGGGUUGU	457
NR1H3-1183-1203	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAGGUUAUACUCUCACUCCCAGGGUUG	458
NR1H3-1184-1204	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAGGUGAUACUCUCACUCCCAGGGUU	459
NR1H3-1185-1205	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAAGUUGAUACUCUCACUCCCAGGGU	460
NR1H3-1186-1206	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGAAUGUGAUACUCUCACUCCCAGGG	461
NR1H3-1187-1207	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGGAUGGUGAUACUCUCACUCCCAGG	462
NR1H3-1188-1208	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAGGUAGGUGAUACUCUCACUCCCAG	463
NR1H3-1190-1210	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUGAUGAAGGUGAUACUCUCACUCCC	464
NR1H3-1191-1211	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUUGUGGAAGGUGAUACUCUCACUCC	465
NR1H3-1192-1212	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCUUUAGGAAGGUGAUACUCUCACUC	466
NR1H3-1193-1213	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUCCUUGAGGAAGGUGAUACUCUCACU	467
NR1H3-1194-1214	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAUCCUUGAGGAAGGUGAUACUCUCAC	468
NR1H3-1196-1216	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAAUUCUUGAGGAAGGUGAUACUCUC	469
NR1H3-1197-1217	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAAAUCCUUGAGGAAGGUGAUACUCU	470
NR1H3-1198-1218	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGAAUUCCUUGAGGAAGGUGAUACUC	471
NR1H3-1199-1219	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACUGAUAUCCUUGAGGAAGGUGAUACU	472
NR1H3-1200-1220	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AACUGUAAUCCUUGAGGAAGGUGAUAC	473
NR1H3-1203-	Secuencia	Hebra antisentido	UAUAAUUGAAAUCCUUGAGG	474

1223	Artificial	de 27 mer	AAGGUGA	
NR1H3-1204-1224	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUAUAUCUGAAAUCCUUGAGGAAGGUG	475
NR1H3-1207-1227	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGGUUUUAACUGAAAUCCUUGAGGAAG	476
NR1H3-1211-1231	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCCCUGUUAUAACUGAAAUCCUUGAG	477
NR1H3-1212-1232	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUCCUGGUUAUAACUGAAAUCCUUGA	478
NR1H3-1213-1233	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUUCUCGGUUAUAACUGAAAUCCUUG	479
NR1H3-1214-1234	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCUUUCCGGUUAUAACUGAAAUCCUU	480
NR1H3-1215-1235	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUCUUCCCGGUUAUAACUGAAAUCCU	481
NR1H3-1216-1236	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAGUCUUCCCGGUUAUAACUGAAAUCC	482
NR1H3-1217-1237	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAAGUUUUCCCGGUUAUAACUGAAAUC	483
NR1H3-1218-1238	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAAAGUCUUCCCGGUUAUAACUGAAAU	484
NR1H3-1219-1239	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAAAUUCUUCCCGGUUAUAACUGAAA	485
NR1H3-1220-1240	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCAAUGUCUUCCCGGUUAUAACUGAA	486
NR1H3-1222-1242	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGGCUAAGUCUUCCCGGUUAUAACUG	487
NR1H3-1223-1243	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUGGUAAAGUCUUCCCGGUUAUAACU	488
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUUGUCAAAGUCUUCCCGGUUAUAAC	489
NR1H3-1225-1245	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUUUUGCAAAGUCUUCCCGGUUAUAA	490
NR1H3-1226-1246	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCUUUGGCAAAGUCUUCCCGGUUAUA	491
NR1H3-1227-1247	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGCUUUGGCAAAGUCUUCCCGGUUAU	492
NR1H3-1228-1248	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUGCUUUGGCAAAGUCUUCCCGGUUA	493
NR1H3-1229-1249	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCUGUUUUGGCAAAGUCUUCCCGGUU	494
NR1H3-1232-1252	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGCCUUGCUUUGGCAAAGUCUUCCCG	495
NR1H3-1233-1253	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGCUCUGCUUUGGCAAAGUCUUCCC	496
NR1H3-1234-	Secuencia	Hebra antisentido	UGCAGUCCUGCUUUGGCAAA	497

1254	Artificial	de 27 mer	GUCUUCC	
NR1H3-1235-1255	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGCAUCCCUGCUUUGGCAAAGUCUUC	498
NR1H3-1236-1256	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUGCUGCCCUGCUUUGGCAAAGUCUU	499
NR1H3-1237-1257	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACUUGUAGCCCUGCUUUGGCAAAGUCU	500
NR1H3-1238-1258	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACUUUCAGCCCUGCUUUGGCAAAGUC	501
NR1H3-1241-1261	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCCAUUUGCAGCCCUGCUUUGGCAAA	502
NR1H3-1242-1262	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUUCCUCUUGCAGCCCUGCUUUGGCAA	503
NR1H3-1243-1263	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAUUCUACUUGCAGCCCUGCUUUGGCA	504
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAUUUCACUUGCAGCCCUGCUUUGGC	505
NR1H3-1245-1265	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAAUUCCACUUGCAGCCCUGCUUUGG	506
NR1H3-1246-1266	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGAAUUCCACUUGCAGCCCUGCUUUG	507
NR1H3-1247-1267	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUGAUUUCCACUUGCAGCCCUGCUUU	508
NR1H3-1248-1268	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAUGUAUUCCACUUGCAGCCCUGCUU	509
NR1H3-1250-1270	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUUGAUGAAUUCCACUUGCAGCCCUGC	510
NR1H3-1251-1271	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUUGUUGAAUUCCACUUGCAGCCCUG	511
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGUUUAUGAAUUCCACUUGCAGCCCU	512
NR1H3-1253-1273	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGGUUGAUGAAUUCCACUUGCAGCCC	513
NR1H3-1256-1276	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUGGUGUUGAUGAAUUCCACUUGCAG	514
NR1H3-1258-1278	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAGAUUGGGUUGAUGAAUUCCACUUGC	515
NR1H3-1259-1279	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAGAUGGGGUUGAUGAAUUCCACUUG	516
NR1H3-1261-1281	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCGAAUAUGGGGUUGAUGAAUUCCACU	517
NR1H3-1262-1282	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCGAUGAUGGGGUUGAUGAAUUCCAC	518
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAACUUGAAGAUGGGGUUGAUGAAUUC	519
NR1H3-1266-	Secuencia	Hebra antisentido	AGAACUCGAAGAUGGGGUUG	520

1286	Artificial	de 27 mer	AUGAAUU	
NR1H3-1267-1287	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGAAUUCGAAGAUGGGGUUGAUGAAU	521
NR1H3-1268-1288	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAGAUCUCGAAGAUGGGGUUGAUGAA	522
NR1H3-1269-1289	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGAGUACUCGAAGAUGGGGUUGAUGA	523
NR1H3-1270-1290	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGGAUAACUCGAAGAUGGGGUUGAUG	524
NR1H3-1271-1291	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUGGUGAACUCGAAGAUGGGGUUGAU	525
NR1H3-1272-1292	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCUGUAGAACUCGAAGAUGGGGUUGA	526
NR1H3-1273-1293	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCCCUUGAGAACUCGAAGAUGGGGUUG	527
NR1H3-1275-1295	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGCCUUGGAGAACUCGAAGAUGGGGU	528
NR1H3-1276-1296	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGGCUCUGGAGAACUCGAAGAUGGGG	529
NR1H3-1277-1297	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUGGUCCUGGAGAACUCGAAGAUGGG	530
NR1H3-1278-1298	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAUGUCCCUGGAGAACUCGAAGAUGG	531
NR1H3-1279-1299	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCAUUGCCCUGGAGAACUCGAAGAUG	532
NR1H3-1280-1300	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUUCAUGGCCCUGGAGAACUCGAAGAU	533
NR1H3-1281-1301	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUUCUUGGCCCUGGAGAACUCGAAGA	534
NR1H3-1282-1302	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAUUUAUGGCCCUGGAGAACUCGAAG	535
NR1H3-1283-1303	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCAUUCAUGGCCCUGGAGAACUCGAA	536
NR1H3-1284-1304	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUCAUUCAUGGCCCUGGAGAACUCGA	537
NR1H3-1285-1305	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGCUCUUUCAUGGCCCUGGAGAACUCG	538
NR1H3-1286-1306	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGCUUAUUCAUGGCCCUGGAGAACUC	539
NR1H3-1288-1308	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAGUUCAUUCAUGGCCCUGGAGAAC	540
NR1H3-1289-1309	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGCAUCUCAUUCAUGGCCCUGGAGAA	541
NR1H3-1290-1310	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUUGCUGCUCAUUCAUGGCCCUGGAGA	542
NR1H3-1291-	Secuencia	Hebra antisentido	AGUUGUAGCUCAUUCAUGGC	543

1311	Artificial	de 27 mer	CCUGGAG	
NR1H3-1292-1312	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGUUUCAGCUCAUUCAUGGCCCUGGA	544
NR1H3-1293-1313	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAGUUGCAGCUCAUUCAUGGCCCUGG	545
NR1H3-1294-1314	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGAGUUGCAGCUCAUUCAUGGCCCUG	546
NR1H3-1295-1315	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUUGAUUUGCAGCUCAUUCAUGGCCCU	547
NR1H3-1296-1316	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUUGUGUUGCAGCUCAUUCAUGGCCC	548
NR1H3-1297-1317	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAUUUAGUUGCAGCUCAUUCAUGGCC	549
NR1H3-1338-1358	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGAGUAGAUGCUGAUAGCAAUGAGCA	550
NR1H3-1339-1359	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGAUAAGAUGCUGAUAGCAAUGAGC	551
NR1H3-1340-1360	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAGUGAAGAUGCUGAUAGCAAUGAG	552
NR1H3-1341-1361	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGCAUAGAAGAUGCUGAUAGCAAUGA	553
NR1H3-1342-1362	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUGCUGAGAAGAUGCUGAUAGCAAUG	554
NR1H3-1343-1363	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCUGUAGAGAAGAUGCUGAUAGCAAU	555
NR1H3-1344-1364	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUCUUCAGAGAAGAUGCUGAUAGCAA	556
NR1H3-1345-1365	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGGUCUGCAGAGAAGAUGCUGAUAGCA	557
NR1H3-1346-1366	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCGGUUUGCAGAGAAGAUGCUGAUAGC	558
NR1H3-1347-1367	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCCGGUCUGCAGAGAAGAUGCUGAUAG	559
NR1H3-1377-1443	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUCUUCCUGGAGCUGGUCCUGCACGU	560
NR1H3-1379-1445	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUCUUUACCUGGAGCUGGUCCUGCAC	561
NR1H3-1383-1449	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGCUUCUCUACCUGGAGCUGGUCCU	562
NR1H3-1384-1450	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAGUCUCUCUACCUGGAGCUGGUCC	563
NR1H3-1385-1451	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGCAUCCUCUCUACCUGGAGCUGGUC	564
NR1H3-1387-1453	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCUGUAGCCUCUCUACCUGGAGCUGG	565
NR1H3-1388-	Secuencia	Hebra antisentido	GUGCUUCAGCCUCUCUACCU	566

1454	Artificial	de 27 mer	GGAGCUG	
NR1H3-1391-1457	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUGUUCUGCAGCCUCUCUACCUGGAG	567
NR1H3-1393-1459	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UAUGUUUGCUGCAGCCUCUCUACCUGG	568
NR1H3-1394-1460	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUAUGUGUGCUGCAGCCUCUCUACCUG	569
NR1H3-1395-1461	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUAUUUGUGCUGCAGCCUCUCUACCU	570
NR1H3-1396-1462	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACAUAUGUGUGCUGCAGCCUCUCUACC	571
NR1H3-1397-1463	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACAUUUGUGUGCUGCAGCCUCUCUAC	572
NR1H3-1398-1464	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCACAUAUGUGUGCUGCAGCCUCUCUA	573
NR1H3-1399-1465	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCACUUAUGUGUGCUGCAGCCUCUCU	574
NR1H3-1400-1466	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCCAUAUAUGUGUGCUGCAGCCUCUC	575
NR1H3-1401-1467	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUCCUCAUAUGUGUGCUGCAGCCUCU	576
NR1H3-1402-1468	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUUCUACAUAUGUGUGCUGCAGCCUC	577
NR1H3-1403-1469	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCUUUCACAUAUGUGUGCUGCAGCCU	578
NR1H3-1404-1470	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGCUUCCACAUAUGUGUGCUGCAGCC	579
NR1H3-1406-1472	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGGGUUUCCACAUAUGUGUGCUGCAG	580
NR1H3-1407-1473	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGGUCUUCCACAUAUGUGUGCUGCA	581
NR1H3-1408-1474	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAGUGCUUCCACAUAUGUGUGCUGC	582
NR1H3-1410-1476	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUGCUGGGCUUCCACAUAUGUGUGCU	583
NR1H3-1411-1477	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAUGUAGGGCUUCCACAUAUGUGUGC	584
NR1H3-1412-1478	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCAUUCAGGGCUUCCACAUAUGUGUG	585
NR1H3-1413-1479	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGCAUGCAGGGCUUCCACAUAUGUGU	586
NR1H3-1414-1480	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UAGGCUUGCAGGGCUUCCACAUAUGUG	587
NR1H3-1415-1481	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUAGGUAUGCAGGGCUUCCACAUAUGU	588
NR1H3-1416-	Secuencia	Hebra antisentido	CGUAGUCAUGCAGGGCUUCC	589

1482	Artificial	de 27 mer	ACAUAUG	
NR1H3-1417-1483	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACGUAUGCAUGCAGGGCUUCCACAUAU	590
NR1H3-1418-1484	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GACGUUGGCAUGCAGGGCUUCCACAUA	591
NR1H3-1419-1485	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGACGUAGGCAUGCAGGGCUUCCACAU	592
NR1H3-1420-1486	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGACUUAGGCAUGCAGGGCUUCCACA	593
NR1H3-1421-1487	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAGAUGUAGGCAUGCAGGGCUUCCAC	594
NR1H3-1422-1488	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGAGUCGUAGGCAUGCAGGGCUUCCA	595
NR1H3-1423-1489	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGGAUACGUAGGCAUGCAGGGCUUCC	596
NR1H3-1424-1490	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUGGUGACGUAGGCAUGCAGGGCUUC	597
NR1H3-1425-1491	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAUGUAGACGUAGGCAUGCAGGGCUU	598
NR1H3-1426-1492	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGAUUGAGACGUAGGCAUGCAGGGCU	599
NR1H3-1427-1493	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGGAUGGAGACGUAGGCAUGCAGGGC	600
NR1H3-1428-1494	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUGGUUGGAGACGUAGGCAUGCAGGG	601
NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGUGUAUGGAGACGUAGGCAUGCAGG	602
NR1H3-1430-1496	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGGUUGAUGGAGACGUAGGCAUGCAG	603
NR1H3-1431-1497	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUGGUGGAUGGAGACGUAGGCAUGCA	604
NR1H3-1432-1498	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAUGUUGGAUGGAGACGUAGGCAUGC	605
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGAUUGUGGAUGGAGACGUAGGCAUG	606
NR1H3-1434-1500	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGGAUGGUGGAUGGAGACGUAGGCAU	607
NR1H3-1435-1501	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGGGUUGGUGGAUGGAGACGUAGGCA	608
NR1H3-1436-1502	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGGGUAUGGUGGAUGGAGACGUAGGC	609
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUGGUGAUGGUGGAUGGAGACGUAGG	610
NR1H3-1438-1504	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAUGUGGAUGGUGGAUGGAGACGUAG	611
NR1H3-1439-	Secuencia	Hebra antisentido	GUCAUUGGGAUGGUGGAUGG	612

1505	Artificial	de 27 mer	AGACGUA	
NR1H3-1440-1506	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUCAUGGGGAUGGUGGAUGGAGACGU	613
NR1H3-1442-1508	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCGGUUAUGGGGAUGGUGGAUGGAGAC	614
NR1H3-1443-1509	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCGGUCAUGGGGAUGGUGGAUGGAGA	615
NR1H3-1444-1510	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUCGUUCAUGGGGAUGGUGGAUGGAG	616
NR1H3-1445-1511	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGUCUGUCAUGGGGAUGGUGGAUGGA	617
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAGUUGGUCAUGGGGAUGGUGGAUGG	618
NR1H3-1447-1513	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUCAGUCGGUCAUGGGGAUGGUGGAUG	619
NR1H3-1448-1514	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUCAUUCGGUCAUGGGGAUGGUGGAU	620
NR1H3-1449-1515	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACAUCUGUCGGUCAUGGGGAUGGUGGA	621
NR1H3-1450-1516	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AACAUUAGUCGGUCAUGGGGAUGGUGG	622
NR1H3-1451-1517	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAACAUCAGUCGGUCAUGGGGAUGGUG	623
NR1H3-1452-1518	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAACUUCAGUCGGUCAUGGGGAUGGU	624
NR1H3-1453-1519	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGAAUAUCAGUCGGUCAUGGGGAUGG	625
NR1H3-1454-1520	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGGAUCAUCAGUCGGUCAUGGGGAUG	626
NR1H3-1455-1521	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGGGUACAUCAGUCGGUCAUGGGGAU	627
NR1H3-1456-1522	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGUGGUAACAUCAGUCGGUCAUGGGGA	628
NR1H3-1457-1523	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCGUGUGAACAUCAGUCGGUCAUGGGG	629
NR1H3-1459-1525	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUCCGUGGGAACAUCAGUCGGUCAUGG	630
NR1H3-1460-1526	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUCCUUGGGAACAUCAGUCGGUCAUG	631
NR1H3-1461-1527	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAUCUGUGGGAACAUCAGUCGGUCAU	632
NR1H3-1462-1528	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGCAUUCGUGGGAACAUCAGUCGGUCA	633
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UAGCAUCCGUGGGAACAUCAGUCGGUC	634
NR1H3-1465-	Secuencia	Hebra antisentido	AUUAGUAUCCGUGGGAACAU	635

1531	Artificial	de 27 mer	CAGUCGG	
NR1H3-1466-1532	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUUAUCAUCCGUGGGAACAUCAGUCG	636
NR1H3-1468-1534	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCAUUAGCAUCCGUGGGAACAUCAGU	637
NR1H3-1469-1535	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUCAUUAGCAUCCGUGGGAACAUCAG	638
NR1H3-1471-1537	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUUUUAUUAGCAUCCGUGGGAACAUC	639
NR1H3-1472-1538	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGUUUCAUUAGCAUCCGUGGGAACAU	640
NR1H3-1473-1539	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCAGUUUCAUUAGCAUCCGUGGGAACA	641
NR1H3-1474-1540	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACCAGUUUCAUUAGCAUCCGUGGGAAC	642
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACCAUUUUCAUUAGCAUCCGUGGGAA	643
NR1H3-1476-1542	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCACCUGUUUCAUUAGCAUCCGUGGGA	644
NR1H3-1477-1543	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCACUAGUUUCAUUAGCAUCCGUGGG	645
NR1H3-1478-1544	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUCAUCAGUUUCAUUAGCAUCCGUGG	646
NR1H3-1479-1545	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGCUCUCCAGUUUCAUUAGCAUCCGUG	647
NR1H3-1480-1546	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGCUUACCAGUUUCAUUAGCAUCCGU	648
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGGCUCACCAGUUUCAUUAGCAUCCG	649
NR1H3-1483-1549	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGGAGUCUCACCAGUUUCAUUAGCAUC	650
NR1H3-1484-1550	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCGGAUGCUCACCAGUUUCAUUAGCAU	651
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCGGUGGCUCACCAGUUUCAUUAGCA	652
NR1H3-1486-1552	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCCGUAGGCUCACCAGUUUCAUUAGC	653
NR1H3-1487-1553	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUCCUGAGGCUCACCAGUUUCAUUAG	654
NR1H3-1488-1554	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGUCUGGAGGCUCACCAGUUUCAUUA	655
NR1H3-1489-1555	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGGUUCGGAGGCUCACCAGUUUCAUU	656
NR1H3-1491-1557	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAGGUUCCGGAGGCUCACCAGUUUCA	657
NR1H3-1492-	Secuencia	Hebra antisentido	CUCAGUGUCCGGAGGCUCAC	658

1558	Artificial	de 27 mer	CAGUUUC	
NR1H3-1494-1560	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCUCUGGGUCCGGAGGCUCACCAGUU	659
NR1H3-1505-1571	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGAGUUGACGCUGCUCAGGGUCCGGAG	660
NR1H3-1507-1573	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUGAUUGGACGCUGCUCAGGGUCCGG	661
NR1H3-1508-1574	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCUGUGUGGACGCUGCUCAGGGUCCG	662
NR1H3-1509-1575	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUCUUAGUGGACGCUGCUCAGGGUCC	663
NR1H3-1510-1576	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCUCUGAGUGGACGCUGCUCAGGGUC	664
NR1H3-1511-1577	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGCUUUGAGUGGACGCUGCUCAGGGU	665
NR1H3-1512-1578	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUGCUCUGAGUGGACGCUGCUCAGGG	666
NR1H3-1513-1579	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACUUGUUCUGAGUGGACGCUGCUCAGG	667
NR1H3-1514-1580	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACUUUCUCUGAGUGGACGCUGCUCAG	668
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACACUUGCUCUGAGUGGACGCUGCUCA	669
NR1H3-1516-1582	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AACACUUGCUCUGAGUGGACGCUGCUC	670
NR1H3-1517-1583	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AAACAUUUGCUCUGAGUGGACGCUGCU	671
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAAACUCUUGCUCUGAGUGGACGCUGC	672
NR1H3-1519-1585	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAAAUACUUGCUCUGAGUGGACGCUG	673
NR1H3-1520-1586	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAAUCACUUGCUCUGAGUGGACGCU	674
NR1H3-1521-1587	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGCAUACACUUGCUCUGAGUGGACGC	675
NR1H3-1522-1588	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUGCUAACACUUGCUCUGAGUGGACG	676
NR1H3-1523-1589	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGUGUAAACACUUGCUCUGAGUGGAC	677
NR1H3-1525-1591	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGCAGUGCAAACACUUGCUCUGAGUGG	678
NR1H3-1526-1592	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACGCAUUGCAAACACUUGCUCUGAGUG	679
NR1H3-1527-1593	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GACGCUGUGCAAACACUUGCUCUGAGU	680
NR1H3-1528-	Secuencia	Hebra antisentido	AGACGUAGUGCAAACACUUG	681

1594	Artificial	de 27 mer	CUCUGAG	
NR1H3-1529-1595	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGACUCAGUGCAAACACUUGCUCUGA	682
NR1H3-1530-1596	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGAUGCAGUGCAAACACUUGCUCUG	683
NR1H3-1531-1597	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGCAGUCGCAGUGCAAACACUUGCUCU	684
NR1H3-1532-1598	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGCAUACGCAGUGCAAACACUUGCUC	685
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUGCUGACGCAGUGCAAACACUUGCU	686
NR1H3-1534-1600	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCUGUAGACGCAGUGCAAACACUUGC	687
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCCUUCAGACGCAGUGCAAACACUUG	688
NR1H3-1536-1602	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUCCUGCAGACGCAGUGCAAACACUU	689
NR1H3-1537-1603	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUGUCUUGCAGACGCAGUGCAAACACU	690
NR1H3-1538-1604	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUGUUCUGCAGACGCAGUGCAAACAC	691
NR1H3-1539-1605	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUUGUCCUGCAGACGCAGUGCAAACA	692
NR1H3-1540-1606	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUUUUUCCUGCAGACGCAGUGCAAAC	693
NR1H3-1541-1607	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUUUUGUCCUGCAGACGCAGUGCAAA	694
NR1H3-1542-1608	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUUUUUGUCCUGCAGACGCAGUGCAA	695
NR1H3-1543-1609	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGCUUUUUGUCCUGCAGACGCAGUGCA	696
NR1H3-1544-1610	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGCUUUUUGUCCUGCAGACGCAGUGC	697
NR1H3-1545-1611	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAGCUUUUUGUCCUGCAGACGCAGUG	698
NR1H3-1546-1612	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGGAGUUUUUUGUCCUGCAGACGCAGU	699
NR1H3-1547-1613	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGGGAUCUUUUUGUCCUGCAGACGCAG	700
NR1H3-1548-1614	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGGGUGCUUUUUGUCCUGCAGACGCA	701
NR1H3-1549-1615	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGUGGUAGCUUUUUGUCCUGCAGACGC	702
NR1H3-1550-1616	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CGGUGUGAGCUUUUUGUCCUGCAGACG	703
NR1H3-1551-	Secuencia	Hebra antisentido	GCGGUUGGAGCUUUUUGUCC	704

1617	Artificial	de 27 mer	UGCAGAC	
NR1H3-1553-1619	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGCGUUGGGAGCUUUUUGUCCUGCAG	705
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCAGCUGUGGGAGCUUUUUGUCCUGCA	706
NR1H3-1555-1621	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGCAGUGGUGGGAGCUUUUUGUCCUGC	707
NR1H3-1556-1622	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGCAUCGGUGGGAGCUUUUUGUCCUG	708
NR1H3-1558-1624	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAGAGUAGCGGUGGGAGCUUUUUGUCC	709
NR1H3-1559-1625	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGAGAUCAGCGGUGGGAGCUUUUUGUC	710
NR1H3-1560-1626	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGAGUGCAGCGGUGGGAGCUUUUUGU	711
NR1H3-1561-1627	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAGAUAGCAGCGGUGGGAGCUUUUUG	712
NR1H3-1562-1628	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCAGUGAGCAGCGGUGGGAGCUUUUU	713
NR1H3-1563-1629	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUCAUAGAGCAGCGGUGGGAGCUUUU	714
NR1H3-1564-1630	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUCUCUGAGAGCAGCGGUGGGAGCUUU	715
NR1H3-1565-1631	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAUCUUAGAGAGCAGCGGUGGGAGCUU	716
NR1H3-1567-1633	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGAUUUCAGAGAGCAGCGGUGGGAGC	717
NR1H3-1569-1635	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCAGUUCUCAGAGAGCAGCGGUGGGA	718
NR1H3-1570-1636	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCCAUAUCUCAGAGAGCAGCGGUGGG	719
NR1H3-1572-1638	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAUCCUAGAUCUCAGAGAGCAGCGGUG	720
NR1H3-1573-1639	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACAUCUCAGAUCUCAGAGAGCAGCGGU	721
NR1H3-1574-1640	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CACAUUCCAGAUCUCAGAGAGCAGCGG	722
NR1H3-1577-1643	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUGCAUAUCCCAGAUCUCAGAGAGCAG	723
NR1H3-1579-1645	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCGUGUACAUCCCAGAUCUCAGAGAGC	724
NR1H3-1580-1646	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCGUUCACAUCCCAGAUCUCAGAGAG	725
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUUCGUGCACAUCCCAGAUCUCAGAGA	726
NR1H3-1582-	Secuencia	Hebra antisentido	CAUUCUUGCACAUCCCAGAU	727

1648	Artificial	de 27 mer	CUCAGAG	
NR1H3-1583-1649	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAUUUGUGCACAUCCCAGAUCUCAGA	728
NR1H3-1584-1650	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCAUUCGUGCACAUCCCAGAUCUCAG	729
NR1H3-1585-1651	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUCAUUCGUGCACAUCCCAGAUCUCA	730
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGUCUUUCGUGCACAUCCCAGAUCUC	731
NR1H3-1587-1653	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACAGUUAUUCGUGCACAUCCCAGAUCU	732
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AACAGUCAUUCGUGCACAUCCCAGAUC	733
NR1H3-1589-1655	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAACAUUCAUUCGUGCACAUCCCAGAU	734
NR1H3-1590-1656	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGAACUGUCAUUCGUGCACAUCCCAGA	735
NR1H3-1591-1657	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGAAUAGUCAUUCGUGCACAUCCCAG	736
NR1H3-1592-1658	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACAGAUCAGUCAUUCGUGCACAUCCCA	737
NR1H3-1593-1659	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GACAGUACAGUCAUUCGUGCACAUCCC	738
NR1H3-1656-1720	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUCCAUUUCUAGGAGGCAGCCACCAGG	739
NR1H3-1657-1721	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUUCCUCUUCUAGGAGGCAGCCACCAG	740
NR1H3-1658-1722	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UGUUCUACUUCUAGGAGGCAGCCACCA	741
NR1H3-1659-1723	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUGUUUCACUUCUAGGAGGCAGCCACC	742
NR1H3-1660-1724	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUGUUCCACUUCUAGGAGGCAGCCAC	743
NR1H3-1661-1725	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GUCUGUUCCACUUCUAGGAGGCAGCCA	744
NR1H3-1662-1726	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGUCUUUUCCACUUCUAGGAGGCAGCC	745
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGUCUGUUCCACUUCUAGGAGGCAGC	746
NR1H3-1664-1728	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCAGUUUGUUCCACUUCUAGGAGGCAG	747
NR1H3-1665-1729	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCAGUCUGUUCCACUUCUAGGAGGCA	748
NR1H3-1666-1730	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCUCAUUCUGUUCCACUUCUAGGAGGC	749
NR1H3-1667-	Secuencia	Hebra antisentido	UUCUCUGUCUGUUCCACUUC	750

1731	Artificial	de 27 mer	UAGGAGG	
NR1H3-1668-1732	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUCUUAGUCUGUUCCACUUCUAGGAG	751
NR1H3-1669-1733	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUUCUCAGUCUGUUCCACUUCUAGGA	752
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCCCUUCUCAGUCUGUUCCACUUCUAG	753
NR1H3-1677-1741	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AUGUUUGCCCUUCUCAGUCUGUUCCAC	754
NR1H3-1679-1743	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GAAUGUUUGCCCUUCUCAGUCUGUUCC	755
NR1H3-1680-1744	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GGAAUUUUUGCCCUUCUCAGUCUGUUC	756
NR1H3-1681-1745	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	AGGAAUGUUUGCCCUUCUCAGUCUGUU	757
NR1H3-1682-1746	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CAGGAUUGUUUGCCCUUCUCAGUCUGU	758
NR1H3-1683-1747	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCAGGUAUGUUUGCCCUUCUCAGUCUG	759
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCAGUAAUGUUUGCCCUUCUCAGUCU	760
NR1H3-1685-1749	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UCCCAUGAAUGUUUGCCCUUCUCAGUC	761
NR1H3-1686-1750	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUCCCUGGAAUGUUUGCCCUUCUCAGU	762
NR1H3-1687-1751	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	GCUCCUAGGAAUGUUUGCCCUUCUCAG	763
NR1H3-1728-1792	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	UUUGAUUCUCUUUUAAUGCCACGGGAG	764
NR1H3-1729-1793	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CUUUGUCUCUCUUUUAAUGCCACGGGA	765
NR1H3-1730-1794	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCUUUUACUCUCUUUUAAUGCCACGGG	766
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	CCCUUUGACUCUCUUUUAAUGCCACGG	767
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 27 mer	ACCCUUUGACUCUCUUUUAAUGCCACG	768
NR1H3-763-783-860	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGUCCUGUCAGAAGAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	769
NR1H3-765-785-862	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUCCUGUCAGAAGAACAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	770
NR1H3-767-787-864	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CCUGUCAGAAGAACAGAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	771
NR1H3-768-788-865	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUGUCAGAAGAACAGAUCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	772
NR1H3-769-	Secuencia	Hebra sentido de	UGUCAGAAGAACAGAUCCGA	773

789-866	Artificial	36 mer	GCAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-794-814-891	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAAACUGAAGCGGCAAGAGA GCAGCCGAAAGGCUGC	774
NR1H3-1152-1172-1249	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGAUGCUUCUGGAGACAUA GCAGCCGAAAGGCUGC	775
NR1H3-1189-1209-1286	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GGAGUGAGAGUAUCACCUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	776
NR1H3-1195-1215-1292	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGAGUAUCACCUUCCUCAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	777
NR1H3-1200-1220-1297	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUCACCUUCCUCAAGGAUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	778
NR1H3-1201-1221-1298	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UCACCUUCCUCAAGGAUUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	779
NR1H3-1202-1222-1299	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CACCUUCCUCAAGGAUUUCA GCAGCCGAAAGGCUGC	780
NR1H3-1203-1223-1300	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	ACCUUCCUCAAGGAUUUCAA GCAGCCGAAAGGCUGC	781
NR1H3-1204-1224-1301	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CCUUCCUCAAGGAUUUCAGA GCAGCCGAAAGGCUGC	782
NR1H3-1205-1225-1302	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUUCCUCAAGGAUUUCAGUA GCAGCCGAAAGGCUGC	783
NR1H3-1206-1226-1303	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UUCCUCAAGGAUUUCAGUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	784
NR1H3-1208-1228-1305	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CCUCAAGGAUUUCAGUUAUA GCAGCCGAAAGGCUGC	785
NR1H3-1209-1229-1306	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUCAAGGAUUUCAGUUAUAA GCAGCCGAAAGGCUGC	786
NR1H3-1210-1230-1307	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UCAAGGAUUUCAGUUAUAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	787
NR1H3-1211-1231-1308	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAAGGAUUUCAGUUAUAACA GCAGCCGAAAGGCUGC	788
NR1H3-1212-1232-1309	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AAGGAUUUCAGUUAUAACCA GCAGCCGAAAGGCUGC	789
NR1H3-1213-1233-1310	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGGAUUUCAGUUAUAACCGA GCAGCCGAAAGGCUGC	790
NR1H3-1214-1234-1311	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GGAUUUCAGUUAUAACCGGA GCAGCCGAAAGGCUGC	791
NR1H3-1221-1241-1318	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGUUAUAACCGGGAAGACUA GCAGCCGAAAGGCUGC	792
NR1H3-1249-1269-1346	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAGGGCUGCAAGUGGAAUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	793
NR1H3-1254-1274-1351	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUGCAAGUGGAAUUCAUCAA GCAGCCGAAAGGCUGC	794
NR1H3-1255-1275-1352	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGCAAGUGGAAUUCAUCAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	795
NR1H3-1256-	Secuencia	Hebra sentido de	GCAAGUGGAAUUCAUCAACA	796

1276-1353	Artificial	36 mer	GCAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-1257-1277-1354	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAAGUGGAAUUCAUCAACCA GCAGCCGAAAGGCUGC	797
NR1H3-1260-1280-1357	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGGAAUUCAUCAACCCCAA GCAGCCGAAAGGCUGC	798
NR1H3-1261-1281-1358	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGGAAUUCAUCAACCCCAUA GCAGCCGAAAGGCUGC	799
NR1H3-1263-1283-1360	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAAUUCAUCAACCCCAUCUA GCAGCCGAAAGGCUGC	800
NR1H3-1264-1284-1361	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AAUUCAUCAACCCCAUCUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	801
NR1H3-1405-1471-1502	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGCAGCACACAUAUGUGGAA GCAGCCGAAAGGCUGC	802
NR1H3-1409-1475-1506	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GCACACAUAUGUGGAAGCCA GCAGCCGAAAGGCUGC	803
NR1H3-1458-1524-1555	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAUGACCGACUGAUGUUCCA GCAGCCGAAAGGCUGC	804
NR1H3-1464-1530-1561	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CGACUGAUGUUCCCACGGAA GCAGCCGAAAGGCUGC	805
NR1H3-1465-1531-1562	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GACUGAUGUUCCCACGGAUA GCAGCCGAAAGGCUGC	806
NR1H3-1467-1533-1564	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUGAUGUUCCCACGGAUGCA GCAGCCGAAAGGCUGC	807
NR1H3-1469-1535-1566	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAUGUUCCCACGGAUGCUAA GCAGCCGAAAGGCUGC	808
NR1H3-1470-1536-1567	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUGUUCCCACGGAUGCUAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	809
NR1H3-1480-1546-1577	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GGAUGCUAAUGAAACUGGUA GCAGCCGAAAGGCUGC	810
NR1H3-1482-1548-1579	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUGCUAAUGAAACUGGUGAA GCAGCCGAAAGGCUGC	811
NR1H3-1524-1590-1621	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CACUCAGAGCAAGUGUUUGA GCAGCCGAAAGGCUGC	812
NR1H3-1594-1660-1691	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUGUGCACGAAUGACUGUUA GCAGCCGAAAGGCUGC	813
NR1H3-1595-1661-1692	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGUGCACGAAUGACUGUUCA GCAGCCGAAAGGCUGC	814
NR1H3-1596-1662	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGCACGAAUGACUGUUCUA GCAGCCGAAAGGCUGC	815
NR1H3-1670-1734	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UAGAAGUGGAACAGACUGAA GCAGCCGAAAGGCUGC	816
NR1H3-1672-1736	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAAGUGGAACAGACUGAGAA GCAGCCGAAAGGCUGC	817
NR1H3-1673-1737	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AAGUGGAACAGACUGAGAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	818
NR1H3-1674-	Secuencia	Hebra sentido de	AGUGGAACAGACUGAGAAGA	819

1738	Artificial	36 mer	GCAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-1675-1739-1766	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGGAACAGACUGAGAAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	820
NR1H3-1676-1740-1767	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGGAACAGACUGAGAAGGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	821
NR1H3-1678-1742-1769	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAACAGACUGAGAAGGGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	822
NR1H3-1207-1227	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAAGCAGCCGGGCUGC	823
NR1H3-1220-1240	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAGUUAUAACCGGGAAGACAGCAGCCGGGCUGC	824
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UAUAACCGGGAAGACUUUGAGCAGCCGGGCUGC	825
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAGCAGCCGGGCUGC	826
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAGCAGCCGGGCUGC	827
NR1H3-1259-1279	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGUGGAAUUCAUCAACCCCAGCAGCCGGGCUGC	828
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUUCAUCAACCCCAUCUUCAGCAGCCGGGCUGC	829
NR1H3-1266-1286	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAGCAGCCGGGCUGC	830
NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGCAUGCCUACGUCUCCAUAGCAGCCGGGCUGC	831
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGCCUACGUCUCCAUCCACAGCAGCCGGGCUGC	832
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UACGUCUCCAUCCACCAUCAGCAGCCGGGCUGC	833
NR1H3-1439-1505	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CGUCUCCAUCCACCAUCCCAGCAGCCGGGCUGC	834
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUCCACCAUCCCCAUGACCAGCAGCCGGGCUGC	835
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CCGACUGAUGUUCCCACGGAGCAGCCGGGCUGC	836
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CCCACGGAUGCUAAUGAAAAGCAGCCGGGCUGC	837
NR1H3-1479-1545	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CGGAUGCUAAUGAAACUGGAGCAGCCGGGCUGC	838
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAUGCUAAUGAAACUGGUGAGCAGCCGGGCUGC	839
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUAAUGAAACUGGUGAGCCAGCAGCCGGGCUGC	840
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGCAGCGUCCACUCAGAGCAGCAGCCGGGCUGC	841
NR1H3-1517-	Secuencia	Hebra sentido de	CAGCGUCCACUCAGAGCAAA	842

1583	Artificial	36 mer	GCAGCCGGGCUGC	
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGCGUCCACUCAGAGCAAGAGCAGCCGGGCUGC	843
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAAGUGUUUGCACUGCGUCAGCAGCCGGGCUGC	844
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAGCAGCCGGGCUGC	845
NR1H3-1545-1611	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CUGCGUCUGCAGGACAAAAAGCAGCCGGGCUGC	846
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	CAGGACAAAAAGCUCCCACAGCAGCCGGGCUGC	847
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UCUGAGAUCUGGGAUGUGCAGCAGCCGGGCUGC	848
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GAUCUGGGAUGUGCACGAAAGCAGCCGGGCUGC	849
NR1H3-1587-1653	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AUCUGGGAUGUGCACGAAUAGCAGCCGGGCUGC	850
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UCUGGGAUGUGCACGAAUGAGCAGCCGGGCUGC	851
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAGCAGCCGGGCUGC	852
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	AGAAGUGGAACAGACUGAGAGCAGCCGGGCUGC	853
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	ACUGAGAAGGGCAAACAUUAGCAGCCGGGCUGC	854
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	GUGGCAUUAAAAGAGAGUCAGCAGCCGGGCUGC	855
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra sentido de 36 mer	UGGCAUUAAAAGAGAGUCAAGCAGCCGGGCUGC	856
NR1H3-763-783-860	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGUUCUUCUGACAGGACACGG	857
NR1H3-765-785-862	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCUGUUCUUCUGACAGGACGG	858
NR1H3-767-787-864	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGAUCUGUUCUUCUGACAGGGG	859
NR1H3-768-788-865	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGAUCUGUUCUUCUGACAGGG	860
NR1H3-769-789-866	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCGGAUCUGUUCUUCUGACAGG	861
NR1H3-794-814-891	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCUCUUGCCGCUUCAGUUUCGG	862
NR1H3-1152-1172-1249	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUGUCUCCAGAAGCAUCACGG	863
NR1H3-1189-1209-1286	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAGGUGAUACUCUCACUCCGG	864
NR1H3-1195-	Secuencia	Hebra antisentido	UUUGAGGAAGGUGAUACUCU	865

1215-1292	Artificial	de 22 mer	GG	
NR1H3-1200-1220-1297	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAUCCUUGAGGAAGGUGAUGG	866
NR1H3-1201-1221-1298	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAAUCCUUGAGGAAGGUGAGG	867
NR1H3-1202-1222-1299	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGAAAUCCUUGAGGAAGGUGGG	868
NR1H3-1203-1223-1300	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGAAAUCCUUGAGGAAGGUGG	869
NR1H3-1204-1224-1301	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCUGAAAUCCUUGAGGAAGGGG	870
NR1H3-1205-1225-1302	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UACUGAAAUCCUUGAGGAAGGG	871
NR1H3-1206-1226-1303	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAACUGAAAUCCUUGAGGAAGG	872
NR1H3-1208-1228-1305	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUAACUGAAAUCCUUGAGGGG	873
NR1H3-1209-1229-1306	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUAUAACUGAAAUCCUUGAGGG	874
NR1H3-1210-1230-1307	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUAUAACUGAAAUCCUUGAGG	875
NR1H3-1211-1231-1308	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUUAUAACUGAAAUCCUUGGG	876
NR1H3-1212-1232-1309	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGUUAUAACUGAAAUCCUUGG	877
NR1H3-1213-1233-1310	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCGGUUAUAACUGAAAUCCUGG	878
NR1H3-1214-1234-1311	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCCGGUUAUAACUGAAAUCCGG	879
NR1H3-1221-1241-1318	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAGUCUUCCCGGUUAUAACUGG	880
NR1H3-1249-1269-1346	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAUUCCACUUGCAGCCCUGGG	881
NR1H3-1254-1274-1351	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGAUGAAUUCCACUUGCAGGG	882
NR1H3-1255-1275-1352	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUGAUGAAUUCCACUUGCAGG	883
NR1H3-1256-1276-1353	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUUGAUGAAUUCCACUUGCGG	884
NR1H3-1257-1277-1354	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGUUGAUGAAUUCCACUUGGG	885
NR1H3-1260-1280-1357	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGGGGUUGAUGAAUUCCACGG	886
NR1H3-1261-1281-1358	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUGGGGUUGAUGAAUUCCAGG	887
NR1H3-1263-	Secuencia	Hebra antisentido	UAGAUGGGGUUGAUGAAUUC	888

1283-1360	Artificial	de 22 mer	GG	
NR1H3-1264-1284-1361	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAGAUGGGGUUGAUGAAUUGG	889
NR1H3-1405-1471-1502	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCCACAUAUGUGUGCUGCAGG	890
NR1H3-1409-1475-1506	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGCUUCCACAUAUGUGUGCGG	891
NR1H3-1458-1524-1555	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGAACAUCAGUCGGUCAUGGG	892
NR1H3-1464-1530-1561	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCCGUGGGAACAUCAGUCGGG	893
NR1H3-1465-1531-1562	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUCCGUGGGAACAUCAGUCGG	894
NR1H3-1467-1533-1564	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGCAUCCGUGGGAACAUCAGGG	895
NR1H3-1469-1535-1566	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUAGCAUCCGUGGGAACAUCGG	896
NR1H3-1470-1536-1567	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUAGCAUCCGUGGGAACAUGG	897
NR1H3-1480-1546-1577	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UACCAGUUUCAUUAGCAUCCGG	898
NR1H3-1482-1548-1579	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCACCAGUUUCAUUAGCAUGG	899
NR1H3-1524-1590-1621	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCAAACACUUGCUCUGAGUGGG	900
NR1H3-1594-1660-1691	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAACAGUCAUUCGUGCACAUGG	901
NR1H3-1595-1661-1692	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGAACAGUCAUUCGUGCACAGG	902
NR1H3-1596-1662	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAGAACAGUCAUUCGUGCACGG	903
NR1H3-1670-1734	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCAGUCUGUUCCACUUCUAGG	904
NR1H3-1672-1736	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUCUCAGUCUGUUCCACUUCGG	905
NR1H3-1673-1737	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUCUCAGUCUGUUCCACUUGG	906
NR1H3-1674-1738	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCUUCUCAGUCUGUUCCACUGG	907
NR1H3-1675-1739-1766	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCCUUCUCAGUCUGUUCCACGG	908
NR1H3-1676-1740-1767	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCCCUUCUCAGUCUGUUCCAGG	909
NR1H3-1678-1742-1769	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGCCCUUCUCAGUCUGUUCGG	910
NR1H3-1207-	Secuencia	Hebra antisentido	UUAACUGAAAUCCUUGAGGA	911

1227	Artificial	de 22 mer	GG	
NR1H3-1220-1240	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUCUUCCCGGUUAUAACUGGG	912
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCAAAGUCUUCCCGGUUAUAGG	913
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCACUUGCAGCCCUGCUUUGGG	914
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUGAAUUCCACUUGCAGCCGG	915
NR1H3-1259-1279	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGGGUUGAUGAAUUCCACUGG	916
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGAAGAUGGGGUUGAUGAAUGG	917
NR1H3-1266-1286	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCGAAGAUGGGGUUGAUGAAGG	918
NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUGGAGACGUAGGCAUGCAGG	919
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUGGAUGGAGACGUAGGCAGG	920
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGAUGGUGGAUGGAGACGUAGG	921
NR1H3-1439-1505	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGGAUGGUGGAUGGAGACGGG	922
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGUCAUGGGGAUGGUGGAUGG	923
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCCGUGGGAACAUCAGUCGGGG	924
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUUCAUUAGCAUCCGUGGGGG	925
NR1H3-1479-1545	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCCAGUUUCAUUAGCAUCCGGG	926
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCACCAGUUUCAUUAGCAUCGG	927
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGGCUCACCAGUUUCAUUAGGG	928
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGCUCUGAGUGGACGCUGCUGG	929
NR1H3-1517-1583	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUGCUCUGAGUGGACGCUGGG	930
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCUUGCUCUGAGUGGACGCUGG	931
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGACGCAGUGCAAACACUUGGG	932
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCAGACGCAGUGCAAACACUGG	933
NR1H3-1545-	Secuencia	Hebra antisentido	UUUUUGUCCUGCAGACGCAG	934

1611	Artificial	de 22 mer	GG	
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUGGGAGCUUUUUGUCCUGGG	935
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGCACAUCCCAGAUCUCAGAGG	936
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUUCGUGCACAUCCCAGAUCGG	937
NR1H3-1587-1653	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAUUCGUGCACAUCCCAGAUGG	938
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCAUUCGUGCACAUCCCAGAGG	939
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGUUCCACUUCUAGGAGGCAGG	940
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UCUCAGUCUGUUCCACUUCUGG	941
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UAAUGUUUGCCCUUCUCAGUGG	942
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UGACUCUCUUUUAAUGCCACGG	943
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra antisentido de 22 mer	UUGACUCUCUUUUAAUGCCAGG	944
NR1H3-763-783-860	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mU][mC][mC][mU][fG][fU][fC][fA][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	945
NR1H3-765-785-862	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mC][mC][mU][mG][mU][fC][fA][fG][fA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	946
NR1H3-767-787-864	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mC][mU][mG][mU][mC][mA][fG][fA][fA][fG][mA][mA][mC][mA][mG][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	947
NR1H3-768-788-865	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mG][mU][mC][mA][mG][fA][fA][fG][fA][mA][mC][mA]	948

			[mG][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-769-789-866	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mU][mC][mA][mG][mA][fA][fG][fA][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mC][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	949
NR1H3-794-814-891	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mA][mA][mC][mU][mG][fA][fA][fG][fC][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	950
NR1H3-1152-1172-1249	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mA][mU][mG][mC][fU][fU][fC][fU][mG][mG][mA][mG][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	951
NR1H3-1189-1209-1286	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mG][mA][mG][mU][mG][mA][fG][fA][fG][fU][mA][mU][mC][mA][mC][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	952
NR1H3-1195-1215-1292	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mA][mG][mU][mA][mU][fC][fA][fC][fC][mU][mU][mC][mC][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	953
NR1H3-1200-	Secuencia	Hebra sentido	[mAs][mU][mC][mA][mC][mC][m	954

1220-1297	Artificial	modificada	U][fU][fC][fC][fU][mC][mA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1201-1221-1298	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mC][mA][mC][mC][mU][mU][fC][fC][fU][fC][mA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	955
NR1H3-1202-1222-1299	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mC][fC][fU][fC][fA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	956
NR1H3-1203-1223-1300	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mC][mC][mU][mU][mC][mC][fU][fC][fA][fA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	957
NR1H3-1204-1224-1301	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mC][mU][mU][mC][mC][mU][fC][fA][fA][fG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	958
NR1H3-1205-1225-1302	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mU][mC][mC][mU][mC][fA][fA][fG][fG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	959

NR1H3-1206-1226-1303	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mU][mC][mC][mU][mC][mA][fA][fG][fG][fA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	960
NR1H3-1207-1227	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mC][mC][mU][mC][mA][mA][fG][fG][fA][fU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	961
NR1H3-1208-1228-1305	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mC][mU][mC][mA][mA][mG][fG][fA][fU][fU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	962
NR1H3-1209-1229-1306	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mC][mA][mA][mG][mG][fA][fU][fU][fU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	963
NR1H3-1210-1230-1307	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mC][mA][mA][mG][mG][mA][fU][fU][fU][fC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	964
NR1H3-1211-1231-1308	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mA][mG][mG][mA][mU][fU][fU][fC][fA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG]	965

			[mC]	
NR1H3-1212-1232-1309	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mA][mG][mG][mA][mU][mU][fU][fC][fA][fG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	966
NR1H3-1213-1233-1310	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mG][mA][mU][mU][mU][fC][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	967
NR1H3-1214-1234-1311	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mG][mA][mU][mU][mU][mC][fA][fG][fU][fU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	968
NR1H3-1220	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mG][mU][mU][mA][mU][fA][fA][fC][fC][mG][mG][mG][mA][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	969
NR1H3-1221-1241-1318	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mU][mU][mA][mU][mA][fA][fC][fC][fG][mG][mG][mA][mA][mG][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	970
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mA][mU][mA][mA][mC][mC][fG][fG][fG][fA][mA][mG][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	971

			GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mA][mA][mG][mC][mA][fG][fG][fG][fC][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	972
NR1H3-1249-1269-1346	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mG][mG][mG][mC][mU][fG][fC][fA][fA][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	973
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mG][mC][mU][mG][mC][mA][fA][fG][fU][fG][mG][mA][mA][mU][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	974
NR1H3-1254-1274-1351	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mG][mC][mA][mA][mG][fU][fG][fG][fA][mA][mU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	975
NR1H3-1255-1275-1352	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mC][mA][mA][mG][mU][fG][fG][fA][fA][mU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	976
NR1H3-1256-1276-1353	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mC][mA][mA][mG][mU][mG][fG][fA][fA][fU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	977

			GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1257-1277-1354	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mA][mG][mU][mG][mG][fA][fA][fU][fU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	978
NR1H3-1259	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mU][mG][mG][mA][mA][fU][fU][fC][fA][mU][mC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	979
NR1H3-1260-1280-1357	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mG][mA][mA][mU][fU][fC][fA][fU][mC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	980
NR1H3-1261-1281-1358	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mG][mA][mA][mU][mU][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	981
NR1H3-1263-1283-1360	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mA][mU][mU][mC][mA][fU][fC][fA][fA][mC][mC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	982
NR1H3-1264-1284-1361	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mA][mU][mU][mC][mA][mU][fC][fA][fA][fC][mC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad	983

			emA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mU][mC][mA][mU][mC][fA][fA][fC][fC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	984
NR1H3-1266-1286	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mU][mC][mA][mU][mC][mA][fA][fC][fC][fC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	985
NR1H3-1405-1471-1502	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mC][mA][mG][mC][mA][fC][fA][fC][fA][mU][mA][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	986
NR1H3-1409-1475-1506	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mC][mA][mC][mA][mC][mA][fU][fA][fU][fG][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	987
NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mC][mA][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fC][mG][mU][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	988
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mC][mC][mU][mA][mC][fG][fU][fC][fU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mA][mC][mA][mG	989

			][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mA][mC][mG][mU][mC][mU][fC][fC][fA][fU][mC][mC][mA][mC][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	990
NR1H3-1439-1505	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mG][mU][mC][mU][mC][mC][fA][fU][fC][fC][mA][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	991
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mC][mC][mA][mC][mC][fA][fU][fC][fC][mC][mC][mA][mU][mG][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	992
NR1H3-1458-1524-1555	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mU][mG][mA][mC][mC][fG][fA][fC][fU][mG][mA][mU][mG][mU][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	993
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mC][mG][mA][mC][mU][mG][fA][fU][fG][fU][mU][mC][mC][mC][mA][mC][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	994
NR1H3-1464-1530-1561	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mG][mA][mC][mU][mG][mA][fU][fG][fU][fU][mC][mC][mC][	995

			mA][mC][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1465-1531-1562	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mC][mU][mG][mA][mU][fG][fU][fU][fC][mC][mC][mA][mC][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	996
NR1H3-1467-1533-1564	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mG][mA][mU][mG][mU][fU][fC][fC][fC][mA][mC][mG][mG][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	997
NR1H3-1469-1535-1566	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mU][mG][mU][mU][mC][fC][fC][fA][fC][mG][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	998
NR1H3-1470-1536-1567	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mG][mU][mU][mC][mC][fC][fA][fC][fG][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	999
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mC][mC][mA][mC][mG][mG][fA][fU][fG][fC][mU][mA][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,000
NR1H3-1479-	Secuencia	Hebra sentido	[mCs][mG][mG][mA][mU][mG][m	1,001

1545	Artificial	modificada	C][fU][fA][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1480-1546-1577	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mG][mA][mU][mG][mC][mU][fA][fA][fU][fG][mA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,002
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mU][mG][mC][mU][mA][fA][fU][fG][fA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,003
NR1H3-1482-1548-1579	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mG][mC][mU][mA][mA][fU][fG][fA][fA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,004
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mA][mA][mU][mG][mA][fA][fA][fC][fU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,005
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mC][mA][mG][mC][mG][fU][fC][fC][fA][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,006

NR1H3-1517-1583	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mG][mC][mG][mU][mC][fC][fA][fC][fU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,007
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mC][mG][mU][mC][mC][fA][fC][fU][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,008
NR1H3-1524-1590-1621	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mC][mU][mC][mA][mG][fA][fG][fC][fA][mA][mG][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,009
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mA][mG][mU][mG][mU][fU][fU][fG][fC][mA][mC][mU][mG][mC][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,010
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mU][mG][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fC][mU][mG][mC][mG][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,011
NR1H3-1545-1611	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mU][mG][mC][mG][mU][mC][fU][fG][fC][fA][mG][mG][mA][mC][mA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG]	1,012

			[mC]	
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mCs][mA][mG][mG][mA][mC][mA][fA][fA][fA][fA][mG][mC][mU][mC][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,013
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mC][mU][mG][mA][mG][mA][fU][fC][fU][fG][mG][mG][mA][mU][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,014
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mU][mC][mU][mG][mG][fG][fA][fU][fG][mU][mG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,015
NR1H3-1587-1653	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mC][mU][mG][mG][mG][fA][fU][fG][fU][mG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,016
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mC][mU][mG][mG][mG][mA][fU][fG][fU][fG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,017
NR1H3-1594-1660-1691	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mU][mG][mU][mG][mC][mA][fC][fG][fA][fA][mU][mG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	1,018

			GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1595-1661-1692	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mU][mG][mC][mA][mC][fG][fA][fA][fU][mG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,019
NR1H3-1596-1662	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mC][mA][mC][mG][fA][fA][fU][fG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,020
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mC][mC][mU][mC][mC][fU][fA][fG][fA][mA][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,021
NR1H3-1670-1734	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mA][mG][mA][mA][mG][mU][fG][fG][fA][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,022
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mA][mA][mG][mU][mG][fG][fA][fA][fC][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,023
NR1H3-1672-1736	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mA][mG][mU][mG][mG][fA][fA][fC][fA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	1,024

			GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1673-1737	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mA][mG][mU][mG][mG][mA][fA][fC][fA][fG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,025
NR1H3-1674-1738	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mG][mU][mG][mG][mA][mA][fC][fA][fG][fA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,026
NR1H3-1675-1739-1766	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mG][mA][mA][mC][fA][fG][fA][fC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,027
NR1H3-1676-1740-1767	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mG][mA][mA][mC][mA][fG][fA][fC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,028
NR1H3-1678-1742-1769	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mA][mA][mC][mA][mG][mA][fC][fU][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,029
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mAs][mC][mU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][fG][mC][mA][mA][mA][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][	1,030

			ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mGs][mU][mG][mG][mC][mA][mU][fU][fA][fA][fA][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,031
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra sentido modificada	[mUs][mG][mG][mC][mA][mU][mU][fA][fA][fA][fA][mG][mA][mG][mA][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1,032
NR1H3-763-783-860	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mC][fU][mU][mC][fU][mG][mA][mC][fA][mG][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,033
NR1H3-765-785-862	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fU][mC][mU][fU][mC][mU][mG][fA][mC][mA][mG][mG][mA][mCs][mGs][mG]	1,034
NR1H3-767-787-864	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fC][mU][fG][mU][mU][fC][mU][mU][mC][fU][mG][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1,035
NR1H3-768-788-865	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mC][fU][mG][mU][fU][mC][mU][mU][fC][mU][mG][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1,036
NR1H3-769-789-866	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fG][mG][fA][mU][fC][mU][mG][fU][mU][mC][mU][fU][mC][mU][mG][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1,037
NR1H3-794-814-891	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fU][mU][fG][	1,038

			mC][mC][fG][mC][mU][mU][fC][mA][mG][mU][mU][mU][mCs][mGs][mG]	
NR1H3-1152-1172-1249	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mC][fU][mC][mC][fA][mG][mA][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,039
NR1H3-1189-1209-1286	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fG][mU][fG][mA][mU][fA][mC][mU][mC][fU][mC][mA][mC][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1,040
NR1H3-1195-1215-1292	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fA][mG][fG][mA][mA][fG][mG][mU][mG][fA][mU][mA][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	1,041
NR1H3-1200-1220-1297	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fC][mC][fU][mU][mG][fA][mG][mG][mA][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	1,042
NR1H3-1201-1221-1298	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fU][mC][fC][mU][mU][fG][mA][mG][mG][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mAs][mGs][mG]	1,043
NR1H3-1202-1222-1299	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mU][fC][mC][mU][fU][mG][mA][mG][fG][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	1,044
NR1H3-1203-1223-1300	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA][fU][mC][mC][fU][mU][mG][mA][fG][mG][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	1,045
NR1H3-1204-1224-1301	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mA][fA][mU][mC][fC][mU][mU][mG][fA][mG][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1,046
NR1H3-1205-1225-1302	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fG][mA][fA][mA][mU][fC][mC][mU][mU][fG][mA][mG][mG][mA][mA][mGs][m	1,047

			Gs][mG]	
NR1H3-1206-1226-1303	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mG][fA][mA][mA][fU][mC][mC][mU][fU][mG][mA][mG][mG][mA][mAs][mGs][mG]	1,048
NR1H3-1207-1227	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mU][fG][mA][mA][fA][mU][mC][mC][fU][mU][mG][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	1,049
NR1H3-1208-1228-1305	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mC][fU][mG][mA][fA][mA][mU][mC][fC][mU][mU][mG][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1,050
NR1H3-1209-1229-1306	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mA][fC][mU][mG][fA][mA][mA][mU][fC][mC][mU][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	1,051
NR1H3-1210-1230-1307	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fU][mA][fA][mC][mU][fG][mA][mA][mA][fU][mC][mC][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	1,052
NR1H3-1211-1231-1308	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fA][mU][fA][mA][mC][fU][mG][mA][mA][fA][mU][mC][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1,053
NR1H3-1212-1232-1309	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fU][mA][fU][mA][mA][fC][mU][mG][mA][fA][mA][mU][mC][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1,054
NR1H3-1213-1233-1310	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fGs][fG][fU][mU][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mG][fA][mA][mA][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	1,055
NR1H3-1214-1234-1311	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fCs][fG][fG][mU][fU][mA][mU][fA][mA][mC][mU][fG][mA][mA][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1,056
NR1H3-1220	Secuencia	Hebra antisentido	[MeFosfonato-4O-	1,057

	Artificial	modificada	mUs][fGs][fUs][fC][fU][mU][fC][mC][mC][fG][mG][mU][mU][fA][mU][mA][mA][mC][mU][mGs][mGs][mG]	
NR1H3-1221-1241-1318	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fC][mU][fU][mC][mC][fC][mG][mG][mU][fU][mA][mU][mA][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1,058
NR1H3-1224-1244	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mG][fU][mC][mU][fU][mC][mC][mC][fG][mG][mU][mU][mA][mU][mAs][mGs][mG]	1,059
NR1H3-1244-1264	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fU][mU][fG][mC][mA][fG][mC][mC][mC][fU][mG][mC][mU][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1,060
NR1H3-1249-1269-1346	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mC][fC][mA][mC][fU][mU][mG][mC][fA][mG][mC][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1,061
NR1H3-1252-1272	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mA][fU][mU][mC][fC][mA][mC][mU][fU][mG][mC][mA][mG][mC][mCs][mGs][mG]	1,062
NR1H3-1254-1274-1351	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fA][mA][mU][fU][mC][mC][mA][fC][mU][mU][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1,063
NR1H3-1255-1275-1352	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fA][mU][fG][mA][mA][fU][mU][mC][mC][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1,064
NR1H3-1256-1276-1353	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fG][mA][fU][mG][mA][fA][mU][mU][mC][fC][mA][mC][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	1,065
NR1H3-1257-1277-1354	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fU][mG][fA][mU][mG][fA][mA][mU][mU][fC][	1,066

			mC][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	
NR1H3-1259	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fG][fG][mU][fU][mG][mA][fU][mG][mA][mA][fU][mU][mC][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1,067
NR1H3-1260-1280-1357	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fG][mG][fU][mU][mG][fA][mU][mG][mA][fA][mU][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,068
NR1H3-1261-1281-1358	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mG][fG][mU][mU][fG][mA][mU][mG][fA][mA][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1,069
NR1H3-1263-1283-1360	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fG][mG][mG][fU][mU][mG][mA][fU][mG][mA][mA][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1,070
NR1H3-1264-1284-1361	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mU][fG][mG][mG][fG][mU][mU][mG][fA][mU][mG][mA][mA][mU][mUs][mGs][mG]	1,071
NR1H3-1265-1285	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fG][mA][fU][mG][mG][fG][mG][mU][mU][fG][mA][mU][mG][mA][mA][mUs][mGs][mG]	1,072
NR1H3-1266-1286	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fGs][fA][fA][mG][fA][mU][mG][fG][mG][mG][mU][fU][mG][mA][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	1,073
NR1H3-1405-1471-1502	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fA][mC][fA][mU][mA][fU][mG][mU][mG][fU][mG][mC][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1,074
NR1H3-1409-1475-1506	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fU][mU][fC][mC][mA][fC][mA][mU][mA][fU][mG][mU][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG]	1,075

NR1H3-1429-1495	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fG][mA][mC][fG][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1,076
NR1H3-1433-1499	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mA][fU][mG][mG][fA][mG][mA][mC][fG][mU][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1,077
NR1H3-1437-1503	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mU][mG][mG][fA][mG][mA][mC][mG][mU][mAs][mGs][mG]	1,078
NR1H3-1439-1505	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fG][fA][mU][fG][mG][mU][fG][mG][mA][mU][fG][mG][mA][mG][mA][mC][mGs][mGs][mG]	1,079
NR1H3-1446-1512	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fC][mA][fU][mG][mG][fG][mG][mA][mU][fG][mG][mU][mG][mG][mA][mUs][mGs][mG]	1,080
NR1H3-1458-1524-1555	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fA][mC][fA][mU][mC][fA][mG][mU][mC][fG][mG][mU][mC][mA][mU][mGs][mGs][mG]	1,081
NR1H3-1463-1529	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fCs][fG][fU][mG][fG][mG][mA][fA][mC][mA][mU][fC][mA][mG][mU][mC][mG][mGs][mGs][mG]	1,082
NR1H3-1464-1530-1561	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fG][mU][fG][mG][mG][fA][mA][mC][mA][fU][mC][mA][mG][mU][mC][mGs][mGs][mG]	1,083
NR1H3-1465-1531-1562	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mG][fU][mG][mG][fG][mA][mA][mC][fA][mU][mC][mA][mG][mU][mCs][mGs][mG]	1,084
NR1H3-1467-1533-1564	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fU][mC][fC][	1,085

			mG][mU][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mA][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	
NR1H3-1469-1535-1566	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fA][mG][fC][mA][fU][mC][mC][fG][mU][mG][mG][fG][mA][mA][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1,086
NR1H3-1470-1536-1567	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fG][mC][fA][mU][mC][fC][mG][mU][mG][fG][mG][mA][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	1,087
NR1H3-1475-1541	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fC][mA][fU][mU][mA][fG][mC][mA][mU][fC][mC][mG][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG]	1,088
NR1H3-1479-1545	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fG][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mU][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mC][mGs][mGs][mG]	1,089
NR1H3-1480-1546-1577	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fA][mG][fU][mU][mU][fC][mA][mU][mU][fA][mG][mC][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1,090
NR1H3-1481-1547	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fC][mA][fG][mU][mU][fU][mC][mA][mU][fU][mA][mG][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1,091
NR1H3-1482-1548-1579	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mC][fA][mG][mU][fU][mU][mC][mA][fU][mU][mA][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	1,092
NR1H3-1485-1551	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fU][mC][fA][mC][mC][fA][mG][mU][mU][fU][mC][mA][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG]	1,093
NR1H3-1515-1581	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fCs][fU][fC][mU][fG][mA][mG][fU][mG][mG][mA][fC][mG][mC][mU][mG][mC][mUs][m	1,094

			Gs][mG]	
NR1H3-1517-1583	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fC][mU][fC][mU][mG][fA][mG][mU][mG][fG][mA][mC][mG][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1,095
NR1H3-1518-1584	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fG][mC][fU][mC][mU][fG][mA][mG][mU][fG][mG][mA][mC][mG][mC][mUs][mGs][mG]	1,096
NR1H3-1524-1590-1621	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mC][fA][mC][mU][fU][mG][mC][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mU][mGs][mGs][mG]	1,097
NR1H3-1533-1599	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fG][mC][fA][mG][mU][fG][mC][mA][mA][fA][mC][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1,098
NR1H3-1535-1601	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fA][mC][fG][mC][mA][fG][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1,099
NR1H3-1545-1611	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fU][mG][fU][mC][mC][fU][mG][mC][mA][fG][mA][mC][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1,100
NR1H3-1554-1620	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mG][fA][mG][mC][fU][mU][mU][mU][fU][mG][mU][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1,101
NR1H3-1581-1647	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fC][mA][fU][mC][mC][fC][mA][mG][mA][fU][mC][mU][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	1,102
NR1H3-1586-1652	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fG][mU][fG][mC][mA][fC][mA][mU][mC][fC][mC][mA][mG][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1,103
NR1H3-1587-	Secuencia	Hebra antisentido	[MeFosfonato-4O-	1,104

1653	Artificial	modificada	mUs][fAs][fUs][fU][fC][mG][fU][mG][mC][fA][mC][mA][mU][fC][mC][mC][mA][mG][mA][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1588-1654	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fU][mC][fG][mU][mG][fC][mA][mC][mA][fU][mC][mC][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	1,105
NR1H3-1594-1660-1691	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mG][fU][mC][mA][fU][mU][mC][mG][fU][mG][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	1,106
NR1H3-1595-1661-1692	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fC][mA][fG][mU][mC][fA][mU][mU][mC][fG][mU][mG][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1,107
NR1H3-1596-1662	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mC][fA][mG][mU][fC][mA][mU][mU][fC][mG][mU][mG][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,108
NR1H3-1663-1727	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fC][mC][fA][mC][mU][fU][mC][mU][mA][fG][mG][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1,109
NR1H3-1670-1734	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fG][mU][fC][mU][mG][fU][mU][mC][mC][fA][mC][mU][mU][mC][mU][mAs][mGs][mG]	1,110
NR1H3-1671-1735	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fA][mG][fU][mC][mU][fG][mU][mU][mC][fC][mA][mC][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	1,111
NR1H3-1672-1736	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mA][fG][mU][mC][fU][mG][mU][mU][fC][mC][mA][mC][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1,112
NR1H3-1673-1737	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mC][fA][mG][mU][fC][mU][mG][mU][fU][	1,113

			mC][mC][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1674-1738	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fC][mU][fC][mA][mG][fU][mC][mU][mG][fU][mU][mC][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1,114
NR1H3-1675-1739-1766	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fU][mC][fU][mC][mA][fG][mU][mC][mU][fG][mU][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,115
NR1H3-1676-1740-1767	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fCs][fC][fU][mU][fC][mU][mC][fA][mG][mU][mC][fU][mG][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1,116
NR1H3-1678-1742-1769	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fC][mC][fU][mU][mC][fU][mC][mA][mG][fU][mC][mU][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1,117
NR1H3-1684-1748	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mU][fU][mU][mG][fC][mC][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mA][mG][mUs][mGs][mG]	1,118
NR1H3-1731-1795	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mC][fU][mC][mU][fU][mU][mU][mA][fA][mU][mG][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1,119
NR1H3-1732-1796	Secuencia Artificial	Hebra antisentido modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fC][mU][fC][mU][mC][fU][mU][mU][mU][fA][mA][mU][mG][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1,120
Tallo de tallo	Secuencia Artificial		GCAGCCGAAAGGCUGC	1,121
Directo-1198	Secuencia Artificial		GTTATAACCGGGAAGACTTTGC	1,122
Inverso-1326	Secuencia Artificial		TGATAGCAATGAGCAAGGCA	1,123
Sonda-1253	Secuencia Artificial		ATGGCCCTGGAGAACTCGAAGATG	1,124
NR1H3-764-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	UGUCCUGUCAGAAGAACAG	1,125

784-861	Mm	19 mer		
NR1H3-766-786-863	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCUGUCAGAAGAACAGAU	1,126
NR1H3-789-809-886	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGAAGAAACUGAAGCGGC	1,127
NR1H3-790-810-887	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAAGAAACUGAAGCGGCA	1,128
NR1H3-791-811-888	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAAGAAACUGAAGCGGCAA	1,129
NR1H3-792-812-889	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGAAACUGAAGCGGCAAG	1,130
NR1H3-793-813-890	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGAAACUGAAGCGGCAAGA	1,131
NR1H3-795-815-892	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAACUGAAGCGGCAAGAGG	1,132
NR1H3-796-816-893	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACUGAAGCGGCAAGAGGA	1133
NR1H3-797-817-894	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUGAAGCGGCAAGAGGAG	1,134
NR1H3-798-818-895	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGAAGCGGCAAGAGGAGG	1,135
NR1H3-799-819-896	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAAGCGGCAAGAGGAGGA	1,136
NR1H3-802-822-899	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCGGCAAGAGGAGGAACA	1,137
NR1H3-803-823-900	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCGGCAAGAGGAGGAACAG	1,138
NR1H3-804-824-901	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGGCAAGAGGAGGAACAGG	1,139
NR1H3-806-826-903	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAAGAGGAGGAACAGGCU	1,140

NR1H3-808-828-905	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGAGGAGGAACAGGCUCA	1,141
NR1H3-809-829-906	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGAGGAGGAACAGGCUCAU	1,142
NR1H3-810-830-907	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGGAGGAACAGGCUCAUG	1,143
NR1H3-811-831-908	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGAGGAACAGGCUCAUGC	1,144
NR1H3-813-833-910	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGGAACAGGCUCAUGCCA	1,145
NR1H3-844-864	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCAGGGCUUCCUCACCCCC	1,146
NR1H3-895-915-992	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGGCAUGAUCGAGAAGCU	1,147
NR1H3-898-918-995	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAUGAUCGAGAAGCUCGU	1,148
NR1H3-915-935-1012	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUCGCUGCCCAGCAACAGU	1,149
NR1H3-917-937-1014	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGCUGCCCAGCAACAGUGU	1,150
NR1H3-922-942-1019	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCAGCAACAGUGUAACCG	1,151
NR1H3-924-944-1021	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGCAACAGUGUAACCGGC	1,152
NR1H3-925-945-1022	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCAACAGUGUAACCGGCG	1,153
NR1H3-927-947-1024	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAACAGUGUAACCGGCGCU	1,154
NR1H3-928-948-1025	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACAGUGUAACCGGCGCUC	1,155
NR1H3-929-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	ACAGUGUAACCGGCGCUCC	1,156

949-1026	Mm	19 mer		
NR1H3-930-950-1027	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGUGUAACCGGCGCUCCU	1,157
NR1H3-931-951-1028	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUGUAACCGGCGCUCCUU	1,158
NR1H3-932-952-1029	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUGUAACCGGCGCUCCUUU	1,159
NR1H3-933-953-1030	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGUAACCGGCGCUCCUUUU	1,160
NR1H3-941-961	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GCGCUCCUUUUCUGACCGG	1,161
NR1H3-944-964	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUCCUUUUCUGACCGGCUU	1,162
NR1H3-945-965	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UCCUUUUCUGACCGGCUUC	1,163
NR1H3-946-966	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCUUUUCUGACCGGCUUCG	1164
NR1H3-947-967	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUUUUCUGACCGGCUUCGA	1,165
NR1H3-949-969	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UUUCUGACCGGCUUCGAGU	1,166
NR1H3-951-971	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UCUGACCGGCUUCGAGUCA	1,167
NR1H3-952-972	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUGACCGGCUUCGAGUCAC	1,168
NR1H3-953-973	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UGACCGGCUUCGAGUCACG	1,169
NR1H3-1151-1171-1248	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGUGAUGCUUCUGGAGACA	1,170
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	UGAUGCUUCUGGAGACAUC	1,171

1153-1173-1250	Mm	19 mer		
NR1H3-1154-1174-1251	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUGCUUCUGGAGACAUCU	1,172
NR1H3-1155-1175-1252	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUGCUUCUGGAGACAUCUC	1,173
NR1H3-1156-1176-1253	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCUUCUGGAGACAUCUCG	1,174
NR1H3-1157-1177-1254	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUUCUGGAGACAUCUCGG	1,175
NR1H3-1158-1178-1255	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUUCUGGAGACAUCUCGGA	1,176
NR1H3-1159-1179-1256	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUCUGGAGACAUCUCGGAG	1,177
NR1H3-1160-1180-1257	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUGGAGACAUCUCGGAGG	1,178
NR1H3-1161-1181-1258	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGGAGACAUCUCGGAGGU	1,179
NR1H3-1162-1182-1259	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGAGACAUCUCGGAGGUA	1,180
NR1H3-1163-1183-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAGACAUCUCGGAGGUAC	1,181

1260				
NR1H3-1164-1184-1261	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGACAUCUCGGAGGUACA	1,182
NR1H3-1165-1185-1262	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGACAUCUCGGAGGUACAA	1,183
NR1H3-1166-1186-1263	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACAUCUCGGAGGUACAAC	1,184
NR1H3-1167-1187-1264	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACAUCUCGGAGGUACAACC	1,185
NR1H3-1169-1189-1266	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCUCGGAGGUACAACCCU	1,186
NR1H3-1170-1190-1267	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUCGGAGGUACAACCCUG	1,187
NR1H3-1171-1191-1268	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCGGAGGUACAACCCUGG	1,188
NR1H3-1173-1193-1270	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGGAGGUACAACCCUGGGA	1,189
NR1H3-1175-1195-1272	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGGUACAACCCUGGGAGU	1,190
NR1H3-1176-1196-1273	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGUACAACCCUGGGAGUG	1,191

NR1H3-1177-1197-1274	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGUACAACCCUGGGAGUGA	1,192
NR1H3-1178-1198-1275	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUACAACCCUGGGAGUGAG	1,193
NR1H3-1179-1199-1276	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UACAACCCUGGGAGUGAGA	1,194
NR1H3-1180-1200-1277	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACAACCCUGGGAGUGAGAG	1,195
NR1H3-1181-1201-1278	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAACCCUGGGAGUGAGAGU	1,196
NR1H3-1182-1202-1279	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACCCUGGGAGUGAGAGUA	1,197
NR1H3-1183-1203-1280	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACCCUGGGAGUGAGAGUAU	1,198
NR1H3-1184-1204-1281	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCUGGGAGUGAGAGUAUC	1,199
NR1H3-1185-1205-1282	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCUGGGAGUGAGAGUAUCA	1,200
NR1H3-1186-1206-1283	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGGGAGUGAGAGUAUCAC	1,201
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	UGGGAGUGAGAGUAUCACC	1,202

1187-1207-1284	Mm	19 mer		
NR1H3-1188-1208-1285	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGGAGUGAGAGUAUCACCU	1,203
NR1H3-1190-1210-1287	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGUGAGAGUAUCACCUUC	1,204
NR1H3-1191-1211-1288	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUGAGAGUAUCACCUUCC	1,205
NR1H3-1192-1212-1289	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUGAGAGUAUCACCUUCCU	1,206
NR1H3-1193-1213-1290	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAGAGUAUCACCUUCCUC	1,207
NR1H3-1194-1214-1291	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGAGUAUCACCUUCCUCA	1,208
NR1H3-1196-1216-1293	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGUAUCACCUUCCUCAAG	1,209
NR1H3-1197-1217-1294	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUAUCACCUUCCUCAAGG	1210
NR1H3-1198-1218-1295	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUAUCACCUUCCUCAAGGA	1,211
NR1H3-1199-1219-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAUCACCUUCCUCAAGGAU	1,212

1296				
NR1H3-1200-1220-1297	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCACCUUCCUCAAGGAUU	1,213
NR1H3-1203-1223-1300	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACCUUCCUCAAGGAUUUCA	1,214
NR1H3-1204-1224-1301	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCUUCCUCAAGGAUUUCAG	1,215
NR1H3-1207-1227-1304	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCUCAAGGAUUUCAGUUA	1,216
NR1H3-1211-1231-1308	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAAGGAUUUCAGUUAUAAC	1,217
NR1H3-1212-1232-1309	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGGAUUUCAGUUAUAACC	1,218
NR1H3-1213-1233-1310	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGAUUUCAGUUAUAACCG	1,219
NR1H3-1214-1234-1311	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAUUUCAGUUAUAACCGG	1,220
NR1H3-1215-1235-1312	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUUUCAGUUAUAACCGGG	1,221
NR1H3-1216-1236-1313	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUUUCAGUUAUAACCGGGA	1,222

NR1H3-1217-1237-1314	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUUCAGUUAUAACCGGGAA	1,223
NR1H3-1218-1238-1315	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUCAGUUAUAACCGGGAAG	1,224
NR1H3-1219-1239-1316	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCAGUUAUAACCGGGAAGA	1,225
NR1H3-1220-1240-1317	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGUUAUAACCGGGAAGAC	1,226
NR1H3-1222-1242-1319	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUUAUAACCGGGAAGACUU	1,227
NR1H3-1223-1243-1320	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUAUAACCGGGAAGACUUU	1,228
NR1H3-1224-1244-1321	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAUAACCGGGAAGACUUUG	1,229
NR1H3-1225-1245-1322	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUAACCGGGAAGACUUUGC	1,230
NR1H3-1226-1246-1323	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAACCGGGAAGACUUUGCC	1,231
NR1H3-1227-1247-1324	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACCGGGAAGACUUUGCCA	1,232
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	ACCGGGAAGACUUUGCCAA	1,233

1228-1248-1325	Mm	19 mer		
NR1H3-1229-1249-1326	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCGGGAAGACUUUGCCAAA	1,234
NR1H3-1232-1252-1329	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAAGACUUUGCCAAAGCA	1,235
NR1H3-1233-1253-1330	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAAGACUUUGCCAAAGCAG	1,236
NR1H3-1234-1254-1331	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGACUUUGCCAAAGCAGG	1,237
NR1H3-1235-1255-1332	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGACUUUGCCAAAGCAGGG	1,238
NR1H3-1236-1256-1333	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACUUUGCCAAAGCAGGGC	1,239
NR1H3-1237-1257-1334	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUUUGCCAAAGCAGGGCU	1,240
NR1H3-1238-1258-1335	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUUUGCCAAAGCAGGGCUG	1,241
NR1H3-1241-1261-1338	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCCAAAGCAGGGCUGCAA	1,242
NR1H3-1242-1262-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCCAAAGCAGGGCUGCAAG	1,243

1339				
NR1H3-1243-1263-1340	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAAAGCAGGGCUGCAAGU	1,244
NR1H3-1244-1264-1341	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAAAGCAGGGCUGCAAGUG	1,245
NR1H3-1245-1265-1342	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAAGCAGGGCUGCAAGUGG	1,246
NR1H3-1246-1266-1343	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGCAGGGCUGCAAGUGGA	1,247
NR1H3-1247-1267-1344	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCAGGGCUGCAAGUGGAA	1,248
NR1H3-1248-1268-1345	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAGGGCUGCAAGUGGAAU	1,249
NR1H3-1250-1270-1347	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGGCUGCAAGUGGAAUUC	1,250
NR1H3-1251-1271-1348	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGGCUGCAAGUGGAAUUCA	1,251
NR1H3-1252-1272-1349	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGCUGCAAGUGGAAUUCAU	1,252
NR1H3-1253-1273-1350	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUGCAAGUGGAAUUCAUC	1,253

NR1H3-1256-1276-1353	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAAGUGGAAUUCAUCAAC	1,254
NR1H3-1258-1278-1355	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGUGGAAUUCAUCAACCC	1,255
NR1H3-1259-1279-1356	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUGGAAUUCAUCAACCCC	1,256
NR1H3-1261-1281-1358	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGAAUUCAUCAACCCCAU	1,257
NR1H3-1262-1282-1359	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAAUUCAUCAACCCCAUC	1,258
NR1H3-1265-1285-1362	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUUCAUCAACCCCAUCUUC	1,259
NR1H3-1266-1286-1363	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUCAUCAACCCCAUCUUCG	1,260
NR1H3-1267-1287-1364	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCAUCAACCCCAUCUUCGA	1,261
NR1H3-1268-1288-1365	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUCAACCCCAUCUUCGAG	1,262
NR1H3-1269-1289-1366	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCAACCCCAUCUUCGAGU	1,263
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	UCAACCCCAUCUUCGAGUU	1,264

1270-1290-1367	Mm	19 mer		
NR1H3-1271-1291-1368	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAACCCCAUCUUCGAGUUC	1,265
NR1H3-1272-1292-1369	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACCCCAUCUUCGAGUUCU	1,266
NR1H3-1273-1293-1370	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACCCCAUCUUCGAGUUCUC	1,267
NR1H3-1275-1295-1372	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCAUCUUCGAGUUCUCCA	1,268
NR1H3-1276-1296-1373	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAUCUUCGAGUUCUCCAG	1,269
NR1H3-1277-1297-1374	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUCUUCGAGUUCUCCAGG	1,270
NR1H3-1278-1298-1375	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCUUCGAGUUCUCCAGGG	1,271
NR1H3-1279-1299-1376	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUUCGAGUUCUCCAGGGC	1,272
NR1H3-1280-1300-1377	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUUCGAGUUCUCCAGGGCC	1273
NR1H3-1281-1301-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUCGAGUUCUCCAGGGCCA	1,274

1378				
NR1H3-1282-1302-1379	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCGAGUUCUCCAGGGCCAU	1,275
NR1H3-1283-1303-1380	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGAGUUCUCCAGGGCCAUG	1,276
NR1H3-1284-1304-1381	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGUUCUCCAGGGCCAUGA	1,277
NR1H3-1285-1305-1382	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUUCUCCAGGGCCAUGAA	1,278
NR1H3-1286-1306-1383	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUUCUCCAGGGCCAUGAAU	1,279
NR1H3-1288-1308-1385	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUCCAGGGCCAUGAAUGA	1,280
NR1H3-1289-1309-1386	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCCAGGGCCAUGAAUGAG	1,281
NR1H3-1290-1310-1387	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCAGGGCCAUGAAUGAGC	1,282
NR1H3-1291-1311-1388	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAGGGCCAUGAAUGAGCU	1,283
NR1H3-1292-1312-1389	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGGGCCAUGAAUGAGCUG	1,284

NR1H3-1293-1313-1390	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGGCCAUGAAUGAGCUGC	1,285
NR1H3-1294-1314-1391	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGGCCAUGAAUGAGCUGCA	1,286
NR1H3-1295-1315-1392	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGCCAUGAAUGAGCUGCAA	1,287
NR1H3-1296-1316-1393	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCCAUGAAUGAGCUGCAAC	1,288
NR1H3-1297-1317-1394	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAUGAAUGAGCUGCAACU	1,289
NR1H3-1338-1358-1435	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCAUUGCUAUCAGCAUCU	1,290
NR1H3-1339-1359-1436	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCAUUGCUAUCAGCAUCUU	1,291
NR1H3-1340-1360-1437	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUUGCUAUCAGCAUCUUC	1,292
NR1H3-1341-1361-1438	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUUGCUAUCAGCAUCUUCU	1,293
NR1H3-1342-1362-1439	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUGCUAUCAGCAUCUUCUC	1,294
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	UGCUAUCAGCAUCUUCUCU	1,295

1343-1363-1440	Mm	19 mer		
NR1H3-1344-1364-1441	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUAUCAGCAUCUUCUCUG	1,296
NR1H3-1345-1365-1442	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUAUCAGCAUCUUCUCUGC	1,297
NR1H3-1346-1366-1443	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAUCAGCAUCUUCUCUGCA	1,298
NR1H3-1347-1367-1444	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCAGCAUCUUCUCUGCAG	1,299
NR1H3-1377-1443-1474	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUGCAGGACCAGCUCCAGG	1,300
NR1H3-1379-1445-1476	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAGGACCAGCUCCAGGUA	1,301
NR1H3-1383-1449-1480	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACCAGCUCCAGGUAGAGA	1,302
NR1H3-1384-1450-1481	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACCAGCUCCAGGUAGAGAG	1,303
NR1H3-1385-1451-1482	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAGCUCCAGGUAGAGAGG	1,304
NR1H3-1387-1453-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCUCCAGGUAGAGAGGCU	1,305

1484				
NR1H3-1388-1454-1485	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUCCAGGUAGAGAGGCUG	1,306
NR1H3-1391-1457-1488	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAGGUAGAGAGGCUGCAG	1,307
NR1H3-1393-1459-1490	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGUAGAGAGGCUGCAGCA	1,308
NR1H3-1394-1460-1491	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGUAGAGAGGCUGCAGCAC	1,309
NR1H3-1395-1461-1492	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUAGAGAGGCUGCAGCACA	1,310
NR1H3-1396-1462-1493	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAGAGAGGCUGCAGCACAC	1,311
NR1H3-1397-1463-1494	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGAGAGGCUGCAGCACACA	1,312
NR1H3-1398-1464-1495	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGAGGCUGCAGCACACAU	1,313
NR1H3-1399-1465-1496	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGAGGCUGCAGCACACAUA	1,314
NR1H3-1400-1466-1497	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGGCUGCAGCACACAUAU	1,315

NR1H3-1401-1467-1498	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGCUGCAGCACACAUAUG	1,316
NR1H3-1402-1468-1499	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGCUGCAGCACACAUAUGU	1,317
NR1H3-1403-1469-1500	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUGCAGCACACAUAUGUG	1,318
NR1H3-1404-1470-1501	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGCAGCACACAUAUGUGG	1,319
NR1H3-1406-1472-1503	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAGCACACAUAUGUGGAA	1,320
NR1H3-1407-1473-1504	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGCACACAUAUGUGGAAG	1,321
NR1H3-1408-1474-1505	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCACACAUAUGUGGAAGC	1,322
NR1H3-1410-1476-1507	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CACACAUAUGUGGAAGCCC	1,323
NR1H3-1411-1477-1508	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACACAUAUGUGGAAGCCCU	1,324
NR1H3-1412-1478-1509	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CACAUAUGUGGAAGCCCUG	1,325
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	ACAUAUGUGGAAGCCCUGC	1,326

1413-1479-1510	Mm	19 mer		
NR1H3-1414-1480-1511	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUAUGUGGAAGCCCUGCA	1,327
NR1H3-1415-1481-1512	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUAUGUGGAAGCCCUGCAU	1,328
NR1H3-1416-1482-1513	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAUGUGGAAGCCCUGCAUG	1,329
NR1H3-1417-1483-1514	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUGUGGAAGCCCUGCAUGC	1,330
NR1H3-1418-1484-1515	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGUGGAAGCCCUGCAUGCC	1,331
NR1H3-1419-1485-1516	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUGGAAGCCCUGCAUGCCU	1,332
NR1H3-1420-1486-1517	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGAAGCCCUGCAUGCCUA	1,333
NR1H3-1421-1487-1518	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAAGCCCUGCAUGCCUAC	1,334
NR1H3-1422-1488-1519	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAAGCCCUGCAUGCCUACG	1,335
NR1H3-1423-1489-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGCCCUGCAUGCCUACGU	1,336

1520				
NR1H3-1424-1490-1521	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCCCUGCAUGCCUACGUC	1,337
NR1H3-1425-1491-1522	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCCCUGCAUGCCUACGUCU	1,338
NR1H3-1426-1492-1523	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCUGCAUGCCUACGUCUC	1,339
NR1H3-1427-1493-1524	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCUGCAUGCCUACGUCUCC	1,340
NR1H3-1428-1494-1525	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGCAUGCCUACGUCUCCA	1,341
NR1H3-1429-1495-1526	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCAUGCCUACGUCUCCAU	1,342
NR1H3-1430-1496-1527	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAUGCCUACGUCUCCAUC	1,343
NR1H3-1431-1497-1528	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUGCCUACGUCUCCAUCC	1,344
NR1H3-1432-1498-1529	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUGCCUACGUCUCCAUCCA	1,345
NR1H3-1433-1499-1530	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCCUACGUCUCCAUCCAC	1,346

NR1H3-1434-1500-1531	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCCUACGUCUCCAUCCACC	1,347
NR1H3-1435-1501-1532	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCUACGUCUCCAUCCACCA	1,348
NR1H3-1436-1502-1533	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUACGUCUCCAUCCACCAU	1,349
NR1H3-1437-1503-1534	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UACGUCUCCAUCCACCAUC	1,350
NR1H3-1438-1504-1535	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACGUCUCCAUCCACCAUCC	1,351
NR1H3-1439-1505-1536	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGUCUCCAUCCACCAUCCC	1,352
NR1H3-1440-1506-1537	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUCUCCAUCCACCAUCCCC	1,353
NR1H3-1442-1508-1539	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCCAUCCACCAUCCCCAU	1,354
NR1H3-1443-1509-1540	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCAUCCACCAUCCCCAUG	1,355
NR1H3-1444-1510-1541	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCAUCCACCAUCCCCAUGA	1,356
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	CAUCCACCAUCCCCAUGAC	1,357

1445-1511-1542	Mm	19 mer		
NR1H3-1446-1512-1543	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCCACCAUCCCCAUGACC	1,358
NR1H3-1447-1513	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UCCACCAUCCCCAUGACCG	1,359
NR1H3-1448-1514	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCACCAUCCCCAUGACCGA	1,360
NR1H3-1449-1515	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CACCAUCCCCAUGACCGAC	1,361
NR1H3-1450-1516	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	ACCAUCCCCAUGACCGACU	1,362
NR1H3-1451-1517	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCAUCCCCAUGACCGACUG	1,363
NR1H3-1452-1518-1549	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAUCCCCAUGACCGACUGA	1,364
NR1H3-1453-1519-1550	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCCCCAUGACCGACUGAU	1,365
NR1H3-1454-1520-1551	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCCCAUGACCGACUGAUG	1,366
NR1H3-1455-1521-1552	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCCAUGACCGACUGAUGU	1,367
NR1H3-1456-1522-1553	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCAUGACCGACUGAUGUU	1,368
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	CCAUGACCGACUGAUGUUC	1,369

1457-1523-1554	Mm	19 mer		
NR1H3-1459-1525-1556	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUGACCGACUGAUGUUCCC	1,370
NR1H3-1460-1526-1557	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGACCGACUGAUGUUCCCA	1,371
NR1H3-1461-1527-1558	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACCGACUGAUGUUCCCAC	1,372
NR1H3-1462-1528-1559	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACCGACUGAUGUUCCCACG	1,373
NR1H3-1463-1529-1560	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCGACUGAUGUUCCCACGG	1,374
NR1H3-1465-1531-1562	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACUGAUGUUCCCACGGAU	1,375
NR1H3-1466-1532-1563	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUGAUGUUCCCACGGAUG	1,376
NR1H3-1468-1534-1565	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAUGUUCCCACGGAUGCU	1,377
NR1H3-1469-1535-1566	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUGUUCCCACGGAUGCUA	1,378
NR1H3-1471-1537-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGUUCCCACGGAUGCUAAU	1,379

1568				
NR1H3-1472-1538-1569	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUUCCCACGGAUGCUAAUG	1,380
NR1H3-1473-1539-1570	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUCCCACGGAUGCUAAUGA	1,381
NR1H3-1474-1540-1571	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCCACGGAUGCUAAUGAA	1,382
NR1H3-1475-1541-1572	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCCACGGAUGCUAAUGAAA	1,383
NR1H3-1476-1542-1573	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCACGGAUGCUAAUGAAAC	1,384
NR1H3-1477-1543-1574	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CACGGAUGCUAAUGAAACU	1,385
NR1H3-1478-1544-1575	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACGGAUGCUAAUGAAACUG	1,386
NR1H3-1479-1545-1576	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGGAUGCUAAUGAAACUGG	1,387
NR1H3-1480-1546-1577	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAUGCUAAUGAAACUGGU	1,388
NR1H3-1481-1547-1578	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUGCUAAUGAAACUGGUG	1,389

NR1H3-1483-1549-1580	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCUAAUGAAACUGGUGAG	1,390
NR1H3-1484-1550-1581	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUAAUGAAACUGGUGAGC	1,391
NR1H3-1485-1551-1582	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUAAUGAAACUGGUGAGCC	1,392
NR1H3-1486-1552-1583	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UAAUGAAACUGGUGAGCCU	1,393
NR1H3-1487-1553-1584	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAUGAAACUGGUGAGCCUC	1,394
NR1H3-1488-1554-1585	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAAACUGGUGAGCCUCC	1,395
NR1H3-1489-1555-1586	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAAACUGGUGAGCCUCCG	1,396
NR1H3-1491-1557-1588	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAACUGGUGAGCCUCCGGA	1,397
NR1H3-1492-1558-1589	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACUGGUGAGCCUCCGGAC	1,398
NR1H3-1494-1560	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUGGUGAGCCUCCGGACCC	1,399
NR1H3-1505-1571-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCGGACCCUGAGCAGCGUC	1,400

1602				
NR1H3-1507-1573-1604	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGACCCUGAGCAGCGUCCA	1,401
NR1H3-1508-1574	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GACCCUGAGCAGCGUCCAC	1,402
NR1H3-1509-1575	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	ACCCUGAGCAGCGUCCACU	1,403
NR1H3-1510-1576	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCCUGAGCAGCGUCCACUC	1,404
NR1H3-1511-1577-1608	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCUGAGCAGCGUCCACUCA	1,405
NR1H3-1512-1578-1609	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGAGCAGCGUCCACUCAG	1,406
NR1H3-1513-1579-1610	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAGCAGCGUCCACUCAGA	1,407
NR1H3-1514-1580-1611	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGCAGCGUCCACUCAGAG	1,408
NR1H3-1515-1581-1612	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCAGCGUCCACUCAGAGC	1,409
NR1H3-1516-1582-1613	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAGCGUCCACUCAGAGCA	1,410
NR1H3-1517-1583-1614	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGCGUCCACUCAGAGCAA	1,411

NR1H3-1518-1584-1615	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCGUCCACUCAGAGCAAG	1,412
NR1H3-1519-1585-1616	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCGUCCACUCAGAGCAAGU	1,413
NR1H3-1520-1586-1617	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGUCCACUCAGAGCAAGUG	1,414
NR1H3-1521-1587-1618	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUCCACUCAGAGCAAGUGU	1,415
NR1H3-1522-1588-1619	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCCACUCAGAGCAAGUGUU	1,416
NR1H3-1523-1589-1620	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCACUCAGAGCAAGUGUUU	1,417
NR1H3-1525-1591-1622	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUCAGAGCAAGUGUUUGC	1,418
NR1H3-1526-1592-1623	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCAGAGCAAGUGUUUGCA	1,419
NR1H3-1527-1593-1624	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCAGAGCAAGUGUUUGCAC	1,420
NR1H3-1528-1594-1625	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGAGCAAGUGUUUGCACU	1,421
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	AGAGCAAGUGUUUGCACUG	1,422

1529-1595-1626	Mm	19 mer		
NR1H3-1530-1596-1627	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGCAAGUGUUUGCACUGC	1,423
NR1H3-1531-1597-1628	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGCAAGUGUUUGCACUGCG	1,424
NR1H3-1532-1598-1629	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAAGUGUUUGCACUGCGU	1,425
NR1H3-1533-1599-1630	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUGUUUGCACUGCGUC	1,426
NR1H3-1534-1600-1631	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAGUGUUUGCACUGCGUCU	1,427
NR1H3-1535-1601-1632	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGUGUUUGCACUGCGUCUG	1,428
NR1H3-1536-1602-1633	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUGUUUGCACUGCGUCUGC	1,429
NR1H3-1537-1603-1634	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGUUUGCACUGCGUCUGCA	1,430
NR1H3-1538-1604-1635	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUUUGCACUGCGUCUGCAG	1,431
NR1H3-1539-1605-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUUGCACUGCGUCUGCAGG	1,432

1636				
NR1H3-1540-1606-1637	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UUGCACUGCGUCUGCAGGA	1,433
NR1H3-1541-1607-1638	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCACUGCGUCUGCAGGAC	1,434
NR1H3-1542-1608-1639	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCACUGCGUCUGCAGGACA	1,435
NR1H3-1543-1609-1640	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CACUGCGUCUGCAGGACAA	1,436
NR1H3-1544-1610-1641	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUGCGUCUGCAGGACAAA	1,437
NR1H3-1545-1611-1642	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGCGUCUGCAGGACAAAA	1,438
NR1H3-1546-1612-1643	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGCGUCUGCAGGACAAAAA	1,439
NR1H3-1547-1613-1644	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCGUCUGCAGGACAAAAAG	1,440
NR1H3-1548-1614-1645	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGUCUGCAGGACAAAAAGC	1,441
NR1H3-1549-1615-1646	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GUCUGCAGGACAAAAAGCU	1,442

NR1H3-1550-1616-1647	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUGCAGGACAAAAAGCUC	1,443
NR1H3-1551-1617-1648	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGCAGGACAAAAAGCUCC	1,444
NR1H3-1553-1619-1650	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCAGGACAAAAAGCUCCCA	1,445
NR1H3-1554-1620-1651	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGGACAAAAAGCUCCCAC	1,446
NR1H3-1555-1621-1652	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGGACAAAAAGCUCCCACC	1,447
NR1H3-1556-1622-1653	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGACAAAAAGCUCCCACCG	1,448
NR1H3-1558-1624-1655	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACAAAAAGCUCCCACCGCU	1,449
NR1H3-1559-1625-1656	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAAAAAGCUCCCACCGCUG	1,450
NR1H3-1560-1626-1657	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAAAAGCUCCCACCGCUGC	1,451
NR1H3-1561-1627-1658	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AAAAGCUCCCACCGCUGCU	1,452
NR1H3-	Hs-Mf	Hebra sentido de	AAAGCUCCCACCGCUGCUC	1,453

1562-1628		19 mer		
NR1H3-1563-1629	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	AAGCUCCCACCGCUGCUCU	1,454
NR1H3-1564-1630	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	AGCUCCCACCGCUGCUCUC	1,455
NR1H3-1565-1631	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GCUCCCACCGCUGCUCUCU	1,456
NR1H3-1567-1633	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UCCCACCGCUGCUCUCUGA	1,457
NR1H3-1569-1635	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCACCGCUGCUCUCUGAGA	1,458
NR1H3-1570-1636	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CACCGCUGCUCUCUGAGAU	1,459
NR1H3-1572-1638-1669	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CCGCUGCUCUCUGAGAUCU	1,460
NR1H3-1573-1639-1670	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CGCUGCUCUCUGAGAUCUG	1,461
NR1H3-1574-1640-1671	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUGCUCUCUGAGAUCUGG	1,462
NR1H3-1577-1643-1674	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GCUCUCUGAGAUCUGGGAU	1,463
NR1H3-1579-1645-1676	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUCUGAGAUCUGGGAUGU	1,464
NR1H3-1580-1646-1677	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCUGAGAUCUGGGAUGUG	1,465

NR1H3-1581-1647-1678	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUGAGAUCUGGGAUGUGC	1,466
NR1H3-1582-1648-1679	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGAGAUCUGGGAUGUGCA	1,467
NR1H3-1583-1649-1680	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAGAUCUGGGAUGUGCAC	1,468
NR1H3-1584-1650-1681	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGAUCUGGGAUGUGCACG	1,469
NR1H3-1585-1651-1682	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGAUCUGGGAUGUGCACGA	1,470
NR1H3-1586-1652-1683	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUCUGGGAUGUGCACGAA	1,471
NR1H3-1587-1653-1684	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUCUGGGAUGUGCACGAAU	1,472
NR1H3-1588-1654-1685	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCUGGGAUGUGCACGAAUG	1,473
NR1H3-1589-1655-1686	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGGGAUGUGCACGAAUGA	1,474
NR1H3-1590-1656-1687	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGGAUGUGCACGAAUGAC	1,475
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	GGGAUGUGCACGAAUGACU	1,476

1591-1657-1688	Mm	19 mer		
NR1H3-1592-1658-1689	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAUGUGCACGAAUGACUG	1,477
NR1H3-1593-1659-1690	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAUGUGCACGAAUGACUGU	1,478
NR1H3-1656-1720	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UGGUGGCUGCCUCCUAGAA	1,479
NR1H3-1657-1721	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GGUGGCUGCCUCCUAGAAG	1,480
NR1H3-1658-1722	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GUGGCUGCCUCCUAGAAGU	1,481
NR1H3-1659-1723	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UGGCUGCCUCCUAGAAGUG	1,482
NR1H3-1660-1724	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GGCUGCCUCCUAGAAGUGG	1,483
NR1H3-1661-1725	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GCUGCCUCCUAGAAGUGGA	1,484
NR1H3-1662-1726	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUGCCUCCUAGAAGUGGAA	1,485
NR1H3-1663-1727	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	UGCCUCCUAGAAGUGGAAC	1,486
NR1H3-1664-1728	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GCCUCCUAGAAGUGGAACA	1,487
NR1H3-1665-1729	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCUCCUAGAAGUGGAACAG	1,488
NR1H3-1666-1730	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUCCUAGAAGUGGAACAGA	1,489
NR1H3-	Hs-Mf	Hebra sentido de	UCCUAGAAGUGGAACAGAC	1,490

1667-1731		19 mer		
NR1H3-1668-1732	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCUAGAAGUGGAACAGACU	1,491
NR1H3-1669-1733	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CUAGAAGUGGAACAGACUG	1,492
NR1H3-1671-1735	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	AGAAGUGGAACAGACUGAG	1,493
NR1H3-1677-1741-1768	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GGAACAGACUGAGAAGGGC	1,494
NR1H3-1679-1743-1770	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AACAGACUGAGAAGGGCAA	1,495
NR1H3-1680-1744-1771	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACAGACUGAGAAGGGCAAA	1,496
NR1H3-1681-1745-1772	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CAGACUGAGAAGGGCAAAC	1,497
NR1H3-1682-1746-1773	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AGACUGAGAAGGGCAAACA	1,498
NR1H3-1683-1747-1774	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GACUGAGAAGGGCAAACAU	1,499
NR1H3-1684-1748-1775	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	ACUGAGAAGGGCAAACAUU	1,500
NR1H3-1685-1749-1776	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUGAGAAGGGCAAACAUUC	1,501

NR1H3-1686-1750-1777	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGAGAAGGGCAAACAUUCC	1,502
NR1H3-1687-1751-1778	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	GAGAAGGGCAAACAUUCCU	1,503
NR1H3-1728-1792	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCCGUGGCAUUAAAAGAGA	1,504
NR1H3-1729-1793	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CCGUGGCAUUAAAAGAGAG	1,505
NR1H3-1730-1794	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	CGUGGCAUUAAAAGAGAGU	1,506
NR1H3-1731-1795	Hs-Mf	Hebra sentido de 19 mer	GUGGCAUUAAAAGAGAGUC	1,507
NR1H3-1732-1796-1826	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UGGCAUUAAAAGAGAGUCA	1,508
NR1H3-1209-1229-1306	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	CUCAAGGAUUUCAGUUAUA	1,509
NR1H3-1210-1230-1307	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	UCAAGGAUUUCAGUUAUAA	1,510
NR1H3-1594-1660-1691	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 19 mer	AUGUGCACGAAUGACUGUU	1,511
NR1H3-1209-1229-1306	Hs-Mf-Mm	Hebra antisentido de 19 mer	UAUAACUGAAAUCCUUGAG	1,512
NR1H3-1210-1230-	Hs-Mf-Mm	Hebra antisentido de 19 mer	UUAUAACUGAAAUCCUUGA	1,513

1307				
NR1H3-1515-1581-1612	Hs-Mf-Mm	Hebra antisentido de 19 mer	GCUCUGAGUGGACGCUGCU	1,514
NR1H3-1594-1660-1691	Hs-Mf-Mm	Hebra antisentido de 19 mer	AACAGUCAUUCGUGCACAU	1,515
ADN	Homo sapiens		ATGGAATTCC CCATTGGATC CCTCGAAACT AACAACTTCC GTCGCTTTAC TCCGGAGTCA CTGGTGGAGA TAGAGAAGCA AATTGCTGCC AAGCAGGGAA CAAAGAAAGC CAGAGAGAAG CATAGGGAGC AGAAGGACCA AGAAGAGAAG CCTCGGCCCC AGCTGGACTT GAAAGCCTGC AACCAGCTGC CCAAGTTCTA TGGTGAGCTC CCAGCAGAAC TGATCGGGGA GCCCCTGGAG GATCTAGATC CGTTCTACAG CACACACCGG ACATTTATGG TGCTGAACAA AGGGAGGACC ATTTCCCGGT TTAGTGCCAC TCGGGCCCTG TGGCTATTCA GTCCTTTCAA CCTGATCAGA AGAACGGCCA TCAAAGTGTC TGTCCACTCG TGGTTCAGTT TATTTATTAC GGTCACTATT TTGGTTAATT GTGTGTGCAT GACCCGAACT GACCTTCCAG	1,516

			AGAAAATTGA ATATGTCTTC ACTGTCATTT ACACCTTTGA AGCCTTGATA AAGATACTGG CAAGAGGATT TTGTCTAAAT GAGTTCACGT ACCTGAGAGA TCCTTGGAAC TGGCTGGATT TTAGCGTCAT TACCCTGGCA TATGTTGGCA CAGCAATAGA TCTCCGTGGG ATCTCAGGCC TGCGGACATT CAGAGTTCTT AGAGCATTAA AAACAGTTTC TGTGATCCCA GGCCTGAAGG TCATTGTGGG GGCCCTGATT CACTCAGTGA AGAAACTGGC TGATGTGACC ATCCTCACCA TCTTCTGCCT AAGTGTTTTT GCCTTGGTGG GGCTGCAACT CTTCAAGGGC AACCTCAAAA ATAAATGTGT CAAGAATGAC ATGGCTGTCA ATGAGACAAC CAACTACTCA TCTCACAGAA AACCAGATAT CTACATAAAT AAGCGAGGCA CTTCTGACCC CTTACTGTGT GGCAATGGAT CTGACTCAGG CCACTGCCCT GATGGTTATA TCTGCCTTAA AACTTCTGAC AACCCGGATT TTAACTACAC CAGCTTTGAT TCCTTTGCTT GGGCTTTCCT CTCACTGTTC CGCCTCATGA CACAGGATTC	

			CTGGGAACGCCTCTACCAGC AGACCCTGAG GACTTCTGGG AAAATCTATA TGATCTTTTT TGTGCTCGTA ATCTTCCTGG GATCTTTCTA CCTGGTCAAC TTGATCTTGG CTGTAGTCAC CATGGCGTAT GAGGAGCAGA ACCAGGCAAC CACTGATGAA ATTGAAGCAA AGGAGAAGAA GTTCCAGGAG GCCCTCGAGA TGCTCCGGAA GGAGCAGGAG GTGCTAGCAG CACTAGGGAT TGACACAACC TCTCTCCACT CCCACAATGG ATCACCTTTA ACCTCCAAAA ATGCCAGTGA GAGAAGGCAT AGAATAAAGC CAAGAGTGTC AGAGGGCTCC ACAGAAGACA ACAAATCACC CCGCTCTGAT CCTTACAACC AGCGCAGGAT GTCTTTTCTA GGCCTCGCCT CTGGAAAACG CCGGGCTAGT CATGGCAGTG TGTTCCATTT CCGGTCCCCT GGCCGAGATA TCTCACTCCC TGAGGGAGTC ACAGATGATG GAGTCTTTCC TGGAGACCAC GAAAGCCATC GGGGCTCTCT GCTGCTGGGT GGGGGTGCTG GCCAGCAAGG CCCCCTCCCT AGAAGCCCTC TTCCTCAACC CAGCAACCCT GACTCCAGGC	

			ATGGAGAAGA TGAACACCAA CCGCCGCCCA CTAGTGAGCT TGCCCCTGGA GCTGTCGATG TCTCGGCATT CGATGCAGGA CAAAAGAAGA CTTTCTTGTC AGCAGAATAC TTAGATGAAC CTTTCCGGGC CCAAAGGGCA ATGAGTGTTG TCAGTATCAT AACCTCCGTC CTTGAGGAAC TCGAGGAGTC TGAACAGAAG TGCCCACCCT GCTTGACCAG CTTGTCTCAG AAGTATCTGA TCTGGGATTG CTGCCCCATG TGGGTGAAGC TCAAGACAAT TCTCTTTGGG CTTGTGACGG ATCCCTTTGC AGAGCTCACC ATCACCTTGT GCATCGTGGT GAACACCATC TTCATGGCCA TGGAGCACCA TGGCATGAGC CCTACCTTCG AAGCCATGCT CCAGATAGGC AACATCGTCT TTACCATATT TTTTACTGCT GAAATGGTCT TCAAAATCAT TGCCTTCGAC CCATACTATT ATTTCCAGAA GAAGTGGAAT ATCTTTGACT GCATCATCGT CACTGTGAGT CTGCTAGAGC TGGGCGTGGC CAAGAAGGGA AGCCTGTCTG TGCTGCGGAG CTTCCGCTTG CTGCGCGTAT TCAAGCTGGC	

			CAAATCCTGG CCCACCTTAA ACACACTCAT CAAGATCATC GGAAACTCAG TGGGGGCACT GGGGAACCTC ACCATCATCC TGGCCATCAT TGTCTTTGTC TTTGCTCTGG TTGGCAAGCA GCTCCTAGGG GAAAACTACC GTAACAACCG AAAAAATATC TCCGCGCCCC ATGAAGACTG GCCCCGCTGG CACATGCACG ACTTCTTCCA CTCTTTCCTC ATTGTCTTCC GTATCCTCTG TGGAGAGTGG ATTGAGAACA TGTGGGCCTG CATGGAAGTT GGCCAAAAAT CCATATGCCT CATCCTTTTC TTGACGGTGA TGGTGCTAGG GAACCTGGTG GTGCTTAACC TGTTCATCGC CCTGCTATTG AACTCTTTCA GTGCTGACAA CCTCACAGCC CCGGAGGACG ATGGGGAGGT GAACAACCTG CAGGTGGCCC TGGCACGGAT CCAGGTCTTT GGCCATCGTA CCAAACAGGC TCTTTGCAGC TTCTTCAGCA GGTCCTGCCC ATTCCCCCAG CCCAAGGCAG AGCCTGAGCT GGTGGTGAAA CTCCCACTCT CCAGCTCCAA GGCTGAGAAC CACATTGCTG CCAACACTGC CAGGGGGAGC TCTGGAGGGC	

			TCCAAGCTCC CAGAGGCCCC AGGGATGAGC ACAGTGACTT CATCGCTAAT CCGACTGTGT GGGTCTCTGT GCCCATTGCT GAGGGTGAAT CTGATCTTGA TGACTTGGAG GATGATGGTG GGGAAGATGC TCAGAGCTTC CAGCAGGAAG TGATCCCCAA AGGACAGCAG GAGCAGCTGC AGCAAGTCGA GAGGTGTGGG GACCACCTGA CACCCAGGAG CCCAGGCACT GGAACATCTT CTGAGGACCT GGCTCCATCC CTGGGTGAGA CGTGGAAAGA TGAGTCTGTT CCTCAGGTCC CTGCTGAGGG AGTGGACGAC ACAAGCTCCT CTGAGGGCAG CACGGTGGAC TGCCTAGATC CTGAGGAAAT CCTGAGGAAG ATCCCTGAGC TGGCAGATGA CCTGGAAGAA CCAGATGACT GCTTCACAGA AGGATGCATT CGCCACTGTC CCTGCTGCAA ACTGGATACC ACCAAGAGTC CATGGGATGT GGGCTGGCAG GTGCGCAAGA CTTGCTACCG TATCGTGGAG CACAGCTGGT TTGAGAGCTT CATCATCTTC ATGATCCTGC TCAGCAGTGG ATCTCTGGCC TTTGAAGACT ATTACCTGGA CCAGAAGCCC	

			ACGGTGAAAG CTTTGCTGGA GTACACTGAC AGGGTCTTCA CCTTTATCTT TGTGTTCGAG ATGCTGCTTA AGTGGGTGGC CTATGGCTTC AAAAAGTACT TCACCAATGC CTGGTGCTGG CTGGACTTCC TCATTGTGAA TATCTCACTG ATAAGTCTCA CAGCGAAGAT TCTGGAATAT TCTGAAGTGG CTCCCATCAA AGCCCTTCGA ACCCTTCGCG CTCTGCGGCC ACTGCGGGCT CTTTCTCGAT TTGAAGGCAT GCGGGTGGTG GTGGATGCCC TGGTGGGCGC CATCCCATCC ATCATGAATG TCCTCCTCGT CTGCCTCATC TTCTGGCTCA TCTTCAGCAT CATGGGTGTG AACCTCTTCG CAGGGAAGTT TTGGAGGTGC ATCAACTAT A CCGATGGAGA GTTTTCCCTT GTACCTTTGT CGATTGTGAA TAACAAGTCT GACTGCAAGA TTCAAAACTC CACTGGCAGC TTCTTCTGGG TCAATGTGAA AGTCAACTTT GATAATGTTG CAATGGGTTA CCTTGCACTT CTGCAGGTGG CAACCTTTAA AGGCTGGATG GACATTATGT ATGCAGCTGT TGATTCCCGG GAGGTCAACA TGCAACCCAA	

			GTGGGAGGAC AACGTGTACA TGTATTTGTA CTTTGTCATC TTCATCATTT TTGGAGGCTT CTTCACACTG AATCTCTTTG TTGGGGTCAT AATTGACAAC TTCAATCAAC AGAAAAAAAA GTTAGGGGGC CAGGACATCT TCATGACAGA GGAGCAGAAG AAATACTACA ATGCCATGAA GAAGTTGGGC TCCAAGAAGC CCCAGAAGCC CATCCCACGG CCCCTGAACA AGTTCCAGGG TTTTGTCTTT GACATCGTGA CCAGACAAGC TTTTGACATC ACCATCATGG TCCTCATCTG CCTCAACATG ATCACCATGA TGGTGGAGAC TGATGACCAA AGTGAAGAAA AGACGAAAAT TCTGGGCAAA ATCAACCAGT TCTTTGTGGC CGTCTTCACA GGCGAATGTG TCATGAAGAT GTTCGCTTTG AGGCAGTACT ACTTCACAAA TGGCTGGAAT GTGTTTGACT TCATTGTGGT GGTTCTCTCC ATTGCGAGCC TGATTTTTTC TGCAATTCTT AAGTCACTTC AAAGTTACTT CTCCCCAACG CTCTTCAGAG TCATCCGCCT GGCCCGAATT GGCCGCATCC TCAGACTGAT CCGAGCGGCC AAGGGGATCC	

			GCACACTGCT CTTTGCCCTC ATGATGTCCC TGCCTGCCCT CTTCAACATC GGGCTGTTGC TATTCCTT GT CATGTTCATC TACTCTATCT TCGGTATGTC CAGCTTTCCC CATGTGAGGT GGGAGGCTGG CATCGACGAC ATGTTCAACT TCCAGACCTT CGCCAACAGC ATGCTGTGCC TCTTCCAGAT TACCACGTCG GCCGGCTGGG ATGGCCTCCT CAGCCCCATC CTCAACACAG GGCCCCCCTA CTGTGACCCC AATCTGCCCA ACAGCAATGG CACCAGAGGG GACTGTGGGA GCCCAGCCGT AGGCATCATC TTCTTCACCA CCTACATCAT CATCTCCTTC CTCATCGTGG TCAACATGTA CATTGCAGTG ATTCTGGAGA ACTTCAATGT GGCCACGGAG GAGAGCACTG AGCCCCTGAG TGAGGACGAC TTTGACATGT TCTATGAGAC CTGGGAGAAG TTTGACCCAG AGGCCACTCA GTTTATTACC TTTTCTGCTC TCTCGGACTT TGCAGACACT CTCTCTGGTC CCCTGAGAAT CCCAAAACCC AATCGAAATA TACTGATCCA GATGGACCTG CCTTTGGTCC CTGGAGATAA GATCCACTGC	

			TTGGACATCC TTTTTGCTTT CACCAAGAAT GTCCTAGGAG AATCCGGGGA GTTGGATTCT CTGAAGGCAA ATATGGAGGA GAAGTTTATG GCAACTAATC TTTCAAAATC ATCCTATGAA CCAATAGCAA CCACTCTCCG ATGGAAGCAA GAAGACATTT CAGCCACTGT CATTCAAAAG GCCTATCGGA GCTATGTGCT GCACCGCTCC ATGGCACTCT CTAACACCCC ATGTGTGCCC AGAGCTGAGG AGGAGGCTGC ATCACTCCCA GATGAAGGTT TTGTTGCATT CACAGCAAAT GAAAATTGTG TACTCCCAGA CAAATCTGAA ACTGCTTCTG CCACATCATT CCCACCG TCC TATGAGAGTG TCACTAGAGG CCTTAGTGAT AGAGTCAACA TGAGGACATC TAGCTCAATA CAAAATGAAG ATGAAGCCAC CAGTATGGAG CTGATTGCCC CTGGGCCCTA GTGA	
Directo-942	Secuencia Artificial		GTCTCTGTGCAGGAGATAGTT G	1,517
Inverso-1399	Secuencia Artificial		GGAGGCTCACCAGTTTCATTA	1,518
NR1H3-1207-1227-1304	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,519

NR1H3-1220-1240-1317	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CAGUUAUAACCGGGAAGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,520
NR1H3-1224-1244-1321	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UAUAACCGGGAAGACUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,521
NR1H3-1244-1264-1341	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,522
NR1H3-1252-1272-1349	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,523
NR1H3-1259-1279-1356	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AGUGGAAUUCAUCAACCCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,524
NR1H3-1265-1285-1362	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AUUCAUCAACCCCAUCUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,525
NR1H3-1266-1286-1363	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,526
NR1H3-1429-1495-1526	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UGCAUGCCUACGUCUCCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,527
NR1H3-1433-1499-1530	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UGCCUACGUCUCCAUCCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,528
NR1H3-1437-1503-1534	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UACGUCUCCAUCCACCAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,529
NR1H3-	Hs-Mf-	Hebra sentido de	CGUCUCCAUCCACCAUCCCA	1,530

1439-1505-1536	Mm	36 mer	GCAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-1446-1512-1543	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AUCCACCAUCCCCAUGACCA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,531
NR1H3-1463-1529-1560	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CCGACUGAUGUUCCCACGGA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,532
NR1H3-1475-1541-1572	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CCCACGGAUGCUAAUGAAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,533
NR1H3-1479-1545-1576	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CGGAUGCUAAUGAAACUGGA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,534
NR1H3-1481-1547-1578	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	GAUGCUAAUGAAACUGGUGA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,535
NR1H3-1485-1551-1582	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CUAAUGAAACUGGUGAGCCA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,536
NR1H3-1515-1581-1612	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AGCAGCGUCCACUCAGAGCA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,537
NR1H3-1517-1583-1614	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CAGCGUCCACUCAGAGCAAA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,538
NR1H3-1518-1584-1615	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AGCGUCCACUCAGAGCAAGA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,539
NR1H3-1533-1599-	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CAAGUGUUUGCACUGCGUCA GCAGCCGAAAGGCUGC	1,540

1630				
NR1H3-1535-1601-1632	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,541
NR1H3-1545-1611-1642	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CUGCGUCUGCAGGACAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,542
NR1H3-1554-1620-1651	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	CAGGACAAAAAGCUCCCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,543
NR1H3-1581-1647-1678	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UCUGAGAUCUGGGAUGUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,544
NR1H3-1586-1652-1683	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	GAUCUGGGAUGUGCACGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,545
NR1H3-1587-1653-1684	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	AUCUGGGAUGUGCACGAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,546
NR1H3-1588-1654-1685	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UCUGGGAUGUGCACGAAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,547
NR1H3-1663-1727	Hs-Mf	Hebra sentido de 36 mer	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,548
NR1H3-1671-1735	Hs-Mf	Hebra sentido de 36 mer	AGAAGUGGAACAGACUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,549
NR1H3-1684-1748-1775	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	ACUGAGAAGGGCAAACAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,550
NR1H3-1731-1795	Hs-Mf	Hebra sentido de 36 mer	GUGGCAUUAAAAGAGAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,551

NR1H3-1732-1796-1826	Hs-Mf-Mm	Hebra sentido de 36 mer	UGGCAUUAAAAGAGAGUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1,552