COMPOSICIONES DE ARNI DE GEN DIANA ASOCIADO CON TRASTORNO METABÓLICO Y SUS MÉTODOS DE USO

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/223,995 presentada el 21 de julio de 2021, la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/278,126, presentada el 11 de noviembre de 2021, la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/285,143, presentada el 2 de diciembre de 2021, la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/287,578, presentada el 9 de diciembre de 2021, EE. UU., solicitud provisional núm. 63/321,799, presentada el 21 de marzo de 2022, y solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/323,543, presentada el 25 de marzo de 2022. Todo el contenido de cada una de las aplicaciones anteriores se incorpora en la presente descripción como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Con la exitosa conquista de muchas enfermedades infecciosas en la mayor parte del mundo, las enfermedades no transmisibles, en particular los trastornos metabólicos, se han convertido en un riesgo para la salud importante del mundo moderno. El aumento en el consumo de comida rápida con alto contenido de calorías y bajo contenido de fibra y la disminución de la actividad física debido a los transportes mecanizados y el estilo de vida sedentario han dado como resultado la propagación de trastornos metabólicos como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, el accidente cerebrovascular y otras discapacidades. De hecho, los casos de sujetos con un trastorno metabólico, como el síndrome metabólico, que tienen una serie de afecciones médicas que los ponen en mayor riesgo de enfermedades cardíacas, diabetes, accidente cerebrovascular y otras enfermedades han aumentado en los últimos años.

Los tratamientos actuales para los trastornos metabólicos incluyen cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio y tratamiento con agentes, como agentes reductores de lípidos, p. ej., estatinas y otros fármacos. Sin embargo, estas terapias y tratamientos a menudo están limitados por el cumplimiento, no siempre son eficaces, provocan efectos secundarios y provocan interacciones farmacológicas. En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de tratamientos alternativos para sujetos que tienen trastornos metabólicos, como el síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, p. ej., diabetes, hipertensión, y enfermedades cardiovasculares, tales como un agente que puede silenciar de manera selectiva y eficiente un gen diana asociado con un trastorno metabólico, es decir, subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), o la subunidad de inhibina beta C (INHBC), usar la propia maquinaria de ARNi de la célula que tiene actividad biológica alta y estabilidad *in vivo*, y que puede inhibir eficazmente la expresión del gen INHBE diana asociado con el trastorno metabólico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona composiciones de ARNi que afectan la escisión mediada por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de transcripciones de ARN de un gen que codifica un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1) y fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC). El gen diana puede estar dentro de una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto humano. La presente invención también proporciona métodos para usar las composiciones de ARNi de la invención para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1),

fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), y/o para tratar a un sujeto que se beneficiaría de inhibir o reducir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), p. ej., un sujeto que sufre o es propenso a sufrir de un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, y/o enfermedad cardiovascular.

En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, como un adipocito y/o una célula hepática, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, o 55, y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de la porción correspondiente de la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, o 56.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y la subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, como un adipocito y/o una célula

hepática, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad a un ARNm que codifica el gen diana, y en donde la región de complementariedad comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido en una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En incluso otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y la subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, como un adipocito y/o una célula hepática, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos sentido en una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido de una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20. En algunas modalidades, estos agentes de ARNbc comprenden además una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones, p. ej., posiciones internas, en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B),

y la subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, como un adipocito y/o una célula hepática, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos sentido en una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido de una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20. En algunas modalidades, estos agentes de ARNbc comprenden además uno o más GalNAcligandos conjugados a al menos una cadena del agente de ARNbc, p. ej., a través de un enlazador ramificado bivalente o trivalente.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que tiene al menos 85 %, p. ej., 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %, identidad de secuencia de nucleótidos en toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que tiene al menos 85 %, p. ej., 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %, identidad de secuencia de nucleótidos en toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no

más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende o que consiste de una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende o que consiste de una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En una modalidad, el gen diana es INHBE.

En una modalidad, el gen diana es ACVR1C .

En una modalidad, el gen diana es PLIN1.

En una modalidad, el gen diana es PDE3B .

En una modalidad, el gen diana es INHBC.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la inhibina subunidad beta E (INHBE) en una célula, tal como un adipocito y/o célula hepática, en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena de sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 400-422, 410-432, 518-540, 519-541, 640-662, 1430-1452, 1863-1885, o 1864-1886 de la SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, que difieren en no más de 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de la SEQ ID NO:2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la inhibina subunidad beta E (INHBE) en una célula, tal como un adipocito y/o célula hepática, en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena de sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 400-422, 410-432, 518-540, 519-541, 640-662, 1430-1452, 1863-1885, o 1864-1886 de la SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de la SEQ ID NO:2. En algunas modalidades, estos agentes de ARNbc comprenden además una o más

cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones, p. ej., posiciones internas, en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la inhibina subunidad beta E (INHBE) en una célula, tal como un adipocito y/o célula hepática, en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena de sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 400-422, 410-432, 518-540, 519-541, 640-662, 1430-1452, 1863-1885, o 1864-1886 de la SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de la SEQ ID NO:2. En algunas modalidades, estos agentes de ARNbc comprenden además uno o más GalNAcligandos conjugados a al menos una cadena del agente de ARNbc, p. ej., a través de un enlazador ramificado bivalente o trivalente.

En algunas modalidades, la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres, p. ej., 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido de un dúplex seleccionado del grupo que consiste en AD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, AD-1707640.

En algunas modalidades, la cadena sentido y antisentido comprenden al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres, p. ej., 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena sentido y antisentido de un dúplex seleccionado del grupo que consiste en AD-1706583, AD-

1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, AD-1707640.

En algunas modalidades, la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena antisentido de un dúplex seleccionadas del grupo que consiste en

(a) 5'- AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA -3';

(b) 5'- AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCU -3';

(c) 5'- ATGGAGGAUGAGUUAUUCUGGGA -3';

(d) 5'- AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA -3';

(e) 5'- ACUGAAGUGGAGUCUGUGACAGU -3';

(f) 5'- ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGAG -3';

(g) 5'- ACAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG -3';

(h) 5'- AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC -3'; y

(i) 5'- AAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU -3'.

En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos y la cadena antisentido que comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido y antisentido seleccionadas del grupo que consiste en

(a) 5'- ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU -3' y

5'-AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA -3';

(b) 5'- ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU -3' y

5’-AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCU -3’;

(c) 5’- CCAGAAUAACUCAUCCUCCAU -3’ y

5’-ATGGAGGAUGAGUUAUUCUGGGA -3’;

(d) 5’- CUGUCACAGACUCCACUUCAU -3’ y

5’-AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA -3’;

(e) 5’- UGUCACAGACUCCACUUCAGU -3’ y

5’-ACUGAAGUGGAGUCUGUGACAGU -3’;

(f) 5’- CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGU -3’ y

5’-ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGAG -3’;

(g) 5’- AAUGGGCACUUUCUUGUCUGU -3’ y

5’-ACAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG -3’;

(h) 5’- GACAAGCAUUUAUACUUUCUU -3’ y

5’-AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC -3’; y

(i) 5’- ACAAGCAUUUAUACUUUCUUU -3’ y

5’-AAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU -3’.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado.

En una modalidad, sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena de sentido son nucleótidos modificados; sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados; o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena de sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

En una modalidad, todos los nucleótidos de la cadena de sentido son nucleótidos modificados; todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados; o todos los nucleótidos de la cadena de sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

En una modalidad, al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido de desoxitimidina (dT) 3’-terminal, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2’-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido desbloqueado, un nucleótido conformacionalmente restringido, un nucleótido etílico restringido, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2’-amino, un nucleótido modificado con 2’-O-alilo, nucleótido modificado con 2’-C-alquilo, un nucleótido modificado con 2’-hidroxilo, un nucleótido modificado con 2’-metoxietilo, un nucleótido modificado con 2’-O-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un nucleótido modificado con tetrahidropirano, un nucleótido modificado con 1,5-anhidrohexitol, un nucleótido modificado con ciclohexenilo, un nucleótido que comprende un grupo fosforotioato, un nucleótido que comprende un grupo metilfosfonato, un nucleótido que comprende un 5’-fosfato, un nucleótido que comprende una imitación de 5’-fosfato, un nucleótido térmicamente desestabilizante, un nucleótido modificado con glicol (GNA), un nucleótido que comprende un 2' fosfato, y un nucleótido modificado con 2-O-(N-metilacetamida); y combinaciones de estos.

En una modalidad, al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2′-O-alquilo, 2′-O-alilo, 2′-C-alilo, 2′-fluoro, 2′-desoxi, 2’-hidroxilo y glicol; y combinaciones de estos.

En una modalidad, al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido modificado con glicol (GNA), por ejemplo, Ggn, Cgn, Tgn, o Agn, un nucleótido con un 2' fosfato, por ejemplo, G2p, C2p, A2p o U2p, un nucleótido que comprende un grupo fosforotioato, y un nucleótido de vinil-fosfonato; y combinaciones de estos.

En otra modalidad, al menos uno de los nucleótidos modificados es un nucleótido con una modificación de nucleótido desestabilizante térmicamente.

En una modalidad, la modificación del nucleótido desestabilizante térmicamente se selecciona del grupo que consiste en una modificación abásica; un desemparejamiento con el nucleótido opuesto en el dúplex; una modificación del azúcar desestabilizante, una modificación de 2'-desoxi, un nucleótido acíclico, un ácido nucleico desbloqueado (UNA) y un ácido nucleico glicerol (GNA).

En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende una secuencia corta de nucleótidos de desoxitimidina (dT) 3'-terminal.

En algunas modalidades, los agentes de ARNbc comprenden además un fosfato o un mimético de fosfato en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, el mimético de fosfato es un fosfonato de 5'-vinilo (VP).

En algunas modalidades, el extremo 5' de la cadena antisentido del agente de ARNbc no contiene un 5'-vinil fosfonato (VP).

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además al menos un átomo de fósforo quiral, terminal.

Una modificación quiral específica del sitio al enlace internucleótido puede producirse en el extremo 5', extremo 3', o tanto el extremo 5' como el extremo 3' de una cadena. Esto se denomina en la presente descripción una modificación quiral "terminal". La modificación terminal puede ocurrir en una posición terminal 3' o 5' en una región terminal, p. ej., en una posición en un nucleótido terminal o dentro de los últimos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de una cadena. Puede producirse una modificación quiral en la cadena de sentido, la cadena antisentido o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido. Cada uno de los átomos de fósforo puros quirales pueden estar en configuración Rp o configuración Sp, y combinación de estos. Se pueden encontrar más detalles sobre las modificaciones quirales y los agentes de

ARNbc modificados quiralmente en PCT/US18/67103, titulado “Chirally-Modified Double-Stranded RNA Agents,” presentada el 21 de diciembre de 2018, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Sp, una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp, y una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena de sentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en la configuración Rp o en la configuración Sp.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende además una modificación quiral terminal que ocurre en el primer, y el segundo enlaces internucleotídicos en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Sp; una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp; y una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena de sentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en la configuración Rp o Sp.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende además una modificación quiral terminal que ocurre en el primer, segundo y tercer enlaces internucleotídicos en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Sp; una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp; y una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena de sentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en la configuración Rp o Sp.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende además una modificación quiral terminal que ocurre en el primer y el segundo enlaces internucleotídicos en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Sp; una modificación quiral terminal que ocurre en el tercer enlace internucleotídico en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp; una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp; y una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena de sentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en la configuración Rp o Sp.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende además una modificación quiral terminal que ocurre en el primer, y el segundo enlaces internucleotídicos en el extremo 3’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Sp; una modificación quiral terminal que ocurre en el primer y segundo enlaces internucleotídicos en el extremo 5’ de la cadena antisentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en configuración Rp; y una modificación quiral terminal que ocurre en el primer enlace internucleotídico en el extremo 5’ de la cadena de sentido, que tiene el átomo de fósforo de enlace en la configuración Rp o Sp.

En algunas modalidades, el extremo 3’ de la cadena sentido se protege mediante una caperuza de extremo que es un grupo cíclico que tiene una amina, dicho grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofuranilo y decalinilo.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende además al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato.

En una modalidad, el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3’-terminal de una cadena, por ejemplo, la cadena antisentido o la cadena de sentido.

En otra modalidad, el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5’-terminal de una cadena, por ejemplo, la cadena antisentido o la cadena de sentido.

En una modalidad, el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5’-terminal y 3’-terminal de una cadena. En una modalidad, la cadena es la cadena antisentido.

En una modalidad, el par de bases en la posición 1 del ′extremo 5 de la cadena antisentido del dúplex es un par de bases AU.

La región bicatenaria puede ser de 19-30 pares de nucleótidos de longitud; 19-25 pares de nucleótidos de longitud; 19-23 pares de nucleótidos de longitud; 23-27 pares de nucleótidos de longitud; o 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

En una modalidad, cada cadena no es independientemente más de 30 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, la cadena de sentido es de 21 nucleótidos de longitud y la cadena antisentido es de 23 nucleótidos de longitud.

La región de complementariedad puede ser de al menos 17 nucleótidos de longitud; entre 19 y 23 nucleótidos de longitud; o 19 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, al menos una cadena comprende un extremo saliente de 3’ de al menos 1 nucleótido. En una modalidad, al menos una cadena comprende un extremo saliente de 3’ de al menos 2 nucleótidos.

En algunas modalidades, una o más cadenas de hidrocarburo C22 se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, la lipofilicidad de la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}, medida por el coeficiente de partición octanol-agua, logK_{ow}, excede 0. El resto lipofílico puede poseer un logK_{ow} que excede 1, que excede 1,5, que excede 2, que excede 3, que excede 4, que excede 5, o que excede 10.

En algunas modalidades, la hidrofobia del agente de ARNbc, medida por la fracción no unida en el ensayo de unión a proteínas plasmáticas del agente de ARNbc, supera 0,2. En una modalidad, el ensayo de unión a proteínas plasmáticas determinado es un ensayo de desplazamiento de la movilidad electroforética (EMSA) que usa proteína de albúmina sérica humana. La hidrofobia del agente de ARNbc, medida por la fracción de ARNbc no unido en el ensayo de unión, excede 0,15, excede 0,2, excede 0,25, excede 0,3, excede 0,35, excede 0,4, excede 0,45 o excede 0,5 para una administración *in vivo* mejorada de ARNbc.

La cadena de hidrocarburo C_{22} puede estar saturada o insaturada.

La cadena de hidrocarburo C_{22} puede ser lineal o ramificada

En algunas modalidades, las posiciones internas incluyen todas las posiciones excepto las tres posiciones terminales de cada extremo de la al menos una cadena.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena de sentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen las posiciones 9-12 o las posiciones 11-13, que cuentan desde el extremo 5’ de la cadena sentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen las posiciones 12-14, que cuentan desde el extremo 5’ de la cadena antisentido.

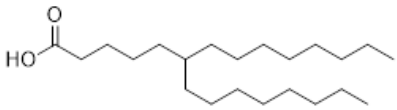
En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjuga una posición interna seleccionada del grupo que consiste en las posiciones 4-8 y 13-18 en la cadena sentido, y las posiciones 6-10 y 15-18 en la cadena antisentido, que cuentan desde el extremo 5’ de cada cadena.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más de las posiciones internas siguientes: posiciones 5, 6, 7, 15 y 17 en la cadena sentido, y las posiciones 15 y 17 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5’ de cada cadena.

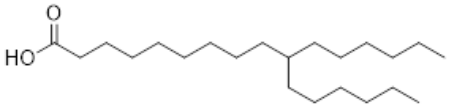
En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a la posición 6 de la cadena sentido, que se cuenta desde el extremo 5’ de la cadena sentido.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un compuesto alifático, alicíclico, o polialicíclico, p. ej., la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} contiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, tiol, azida, y alquino.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} es un ácido C22, p. ej., el ácido C22 se selecciona del grupo que consiste en ácido docosanoico, ácido 6-octiltetradecanoico, ácido 10-hexilhexadecanoico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docohexaenoico, ácido todo-cis-13,16-docasadienoico, ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetetraenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico, y ácido cis-13-docosenoico.

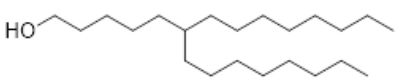


Ácido 6-octiltetradecanoico

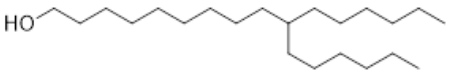


Ácido 10-hexilhexadecanoico

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un alcohol C22, p. ej., el alcohol C22 se selecciona del grupo que consiste en 1-docosanol, 6-octiltetradecan-1-ol, 10-hexilhexadecan-1-ol, cis-13-docosen-1-ol, docosan-9-ol, docosan-2-ol, docosan-10-ol, docosan-11-ol, y cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol.



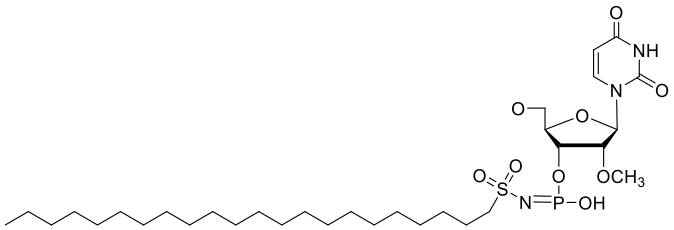
6-octiltetradecan-1-ol



10-hexilhexadecan-1-ol

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es una amida C22, p. ej., la amida C22 se selecciona del grupo que consiste en (E)-Docos-4-enamida, (E)-Docos-5-enamida, (Z)-Docos-9-enamida, (E)-Docos-11-enamida,12-Docosenamida, (Z)-Docos-13-enamida, (Z)-N-Hidroxi-13-docoseneamida, (E)-Docos-14-enamida, 6-cis-Docosenamida, 14-Docosenamida Docos-11-enamida, (4E,13E)-Docosa-4,13-dienamida, y (5E,13E)-Docosa-5,13-dienamida.

La una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc a través de un acoplamiento directo al riboazúcar del agente de ARNbc. Alternativamente, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc a través de un enlazador o un portador. En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc mediante un enlace de fosfato de internucleótidos.



En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de uno o más enlazadores (ataduras), p. ej., un portador que reemplaza uno o más nucleótidos en la posición interna.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C22 se conjuga al agente de ARNbc a través de un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic (p. ej., un triazol de la cicloadición azida-alquino), o carbamato.

En algunas modalidades, al menos uno de los enlazadores (ataduras) es un enlazador escindible de redox (tal como un enlazador escindible de manera reductora; p. ej., un grupo disulfuro), un enlazador escindible de ácido (p. ej., un grupo de hidrazona, un grupo éster, un grupo acetal, o un grupo cetal), un enlazador escindible de estearasa (p. ej., un grupo éster), un enlazador escindible de fosfatasa (p. ej., un grupo fosfato), o un enlazador escindible de peptidasa (p. ej., un enlace peptídico).

En otras modalidades, al menos uno de los enlazadores (ataduras) es un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida,

monosacáridos u oligosacáridos de galactosamina funcionalizados, glucosamina, glucosa, galactosa, manosa, o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de un portador que reemplaza uno o más nucleótidos. El portador puede ser un grupo cíclico o un grupo acíclico. En una modalidad, el grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo, y decalino. En una modalidad, el grupo acíclico es un resto basado en una estructura principal de serinol o estructura principal de dietanolamina.

En algunas modalidades, el portador reemplaza uno o más nucleótidos en la(s) posición(es) interna(s) del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un receptor que media la administración al tejido adiposo. En una modalidad, el ligando de direccionamiento se selecciona del grupo que consiste en Angiopep-2, ligando de proteína relacionado con el receptor de lipoproteínas (LRP), ligando de unión a células bEnd,3, ligando del receptor de transferrina (TfR), ligando del receptor de manosa, proteína transportadora de glucosa, ligando del receptor LDL, trans-retinol, péptido RGD, ligando del receptor LDL, ligando CD63, y ligando basado en carbohidratos.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un tejido hepático.

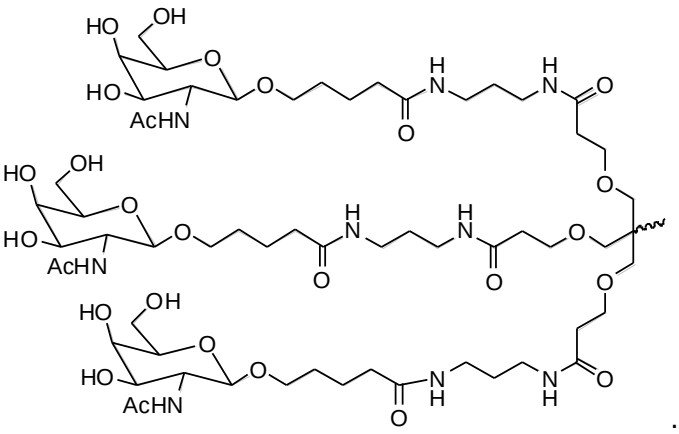
En una modalidad, el ligando de direccionamiento se conjuga al extremo 3’ de la cadena de sentido del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un ligando basado en carbohidratos.

En una modalidad, el ligando de direccionamiento es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

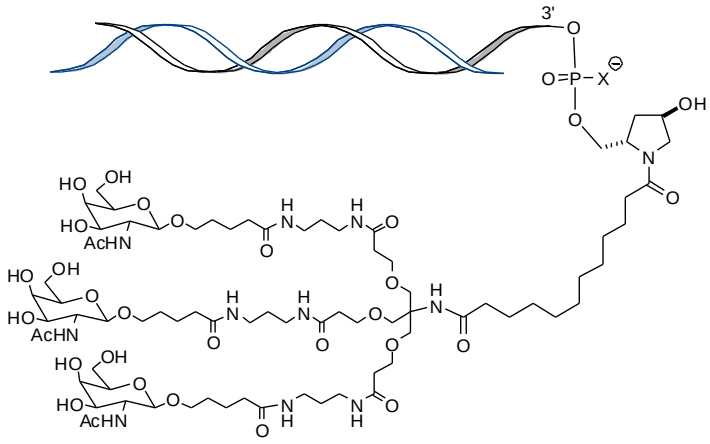
En una modalidad, el ligando de direccionamiento es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado monovalente, bivalente o trivalente.

En una modalidad, el ligando de direccionamiento es



.

En una modalidad, el agente de ARNbc se conjuga al ligando de direccionamiento como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

En una modalidad, la X es O.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo 22 o ligando de direccionamiento se conjuga mediante un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que

consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida, monosacáridos u oligosacáridos funcionalizados de galactosamina, glucosamina, glucosa, galactosa, manosa, y sus combinaciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos ascscagucgUfCfCfcagaauaacu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdGsuudAudTcuggdGaCfgacugguscsa (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdGsuudAudTcuggdGaCfgacugguscsu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdGsuudAudTcuggdGaCfgacugguscsa (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG,

dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos cscsagaauaAfCfUfcauccuccau (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdTsggdAgdGaugadGuUfauucuggsgsa (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos csusgucaCfaGfAfCfuccacuucau (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asUfsgadAg(Tgn)ggagucUfgUfgacagsusa (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u

son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; Tgn es isómero S de ácido nucleico timidin–glicol (GNA), s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos usgsucacagAfCfUfccacuucagu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdCsugdAadGuggadGuCfugugacasgsu (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos csusuugcuuGfAfGfgaucuuccgu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o

23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdCsggdAadGauccdTcAfagcaaagsasg (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asasugggcaCfUfUfucuugucugu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdCsagdAcdAagaadAgUfgcccauususg (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos gsascaagcaUfUfUfauacuuucuu (SEQ ID NO:), en

donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdAsgadAadGuauadAaUfgcuugucsusc (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En un aspecto, la presente invención proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos ascsaagcauUfUfAfuacuuucuuu (SEQ ID NO:), en donde la cadena antisentido comprende al menos 15, p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23, nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2, 3, o 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdAsagdAadAguaudAaAfugcuuguscsu (SEQ ID NO:), en donde a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, Cf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2`-desoxi A, G, C y T; s es un enlace fosforotioato; y en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, la lipofilicidad de la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}, medida por el coeficiente de partición octanol-agua, $logK_{ow}$, excede 0. El resto lipofílico puede poseer un $logK_{ow}$ que excede 1, que excede 1,5, que excede 2, que excede 3, que excede 4, que excede 5, o que excede 10.

En algunas modalidades, la hidrofobia del agente de ARNbc, medida por la fracción no unida en el ensayo de unión a proteínas plasmáticas del agente de ARNbc, supera 0,2. En una modalidad, el ensayo de unión a proteínas plasmáticas determinado es un ensayo de desplazamiento de la movilidad electroforética (EMSA) que usa proteína de albúmina sérica humana. La hidrofobia del agente de ARNbc, medida por la fracción de ARNbc no unido en el ensayo de unión, excede 0,15, excede 0,2, excede 0,25, excede 0,3, excede 0,35, excede 0,4, excede 0,45 o excede 0,5 para una administración *in vivo* mejorada de ARNbc.

La cadena de hidrocarburo C_{22} puede estar saturada o insaturada.

La cadena de hidrocarburo C_{22} puede ser lineal o ramificada

En algunas modalidades, las posiciones internas incluyen todas las posiciones excepto las tres posiciones terminales de cada extremo de la al menos una cadena.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena de sentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen las posiciones 9-12 o las posiciones 11-13, que cuentan desde el extremo 5’ de la cadena sentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, las posiciones internas excluyen las posiciones 12-14, que cuentan desde el extremo 5’ de la cadena antisentido.

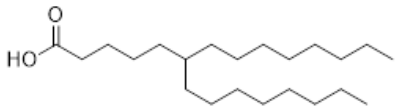
En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjuga una posición interna seleccionada del grupo que consiste en las posiciones 4-8 y 13-18 en la cadena sentido, y las posiciones 6-10 y 15-18 en la cadena antisentido, que cuentan desde el extremo 5’ de cada cadena.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más de las posiciones internas siguientes: posiciones 5, 6, 7, 15 y 17 en la cadena sentido, y las posiciones 15 y 17 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5' de cada cadena.

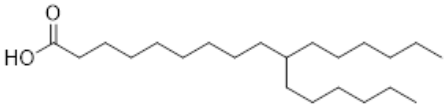
En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a la posición 6 de la cadena sentido, que se cuenta desde el extremo 5' de la cadena sentido.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un compuesto alifático, alicíclico, o polialicíclico, p. ej., la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} contiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, tiol, azida, y alquino.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} es un ácido C22, p. ej., el ácido C22 se selecciona del grupo que consiste en ácido docosanoico, ácido 6-octiltetradecanoico, ácido 10-hexilhexadecanoico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docohexaenoico, ácido todo-cis-13,16-docasadienoico, ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetetraenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico, y ácido cis-13-docosenoico.



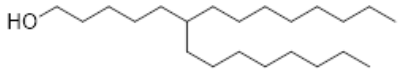
Ácido 6-octiltetradecanoico



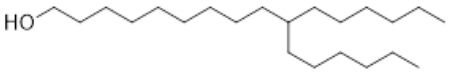
Ácido 10-hexilhexadecanoico

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un alcohol C22, p. ej., el alcohol C22 se selecciona del grupo que consiste en 1-docosanol, 6-octiltetradecan-1-

ol, 10-hexilhexadecan-1-ol, cis-13-docosen-1-ol, docosan-9-ol, docosan-2-ol, docosan-10-ol, docosan-11-ol, y cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol.



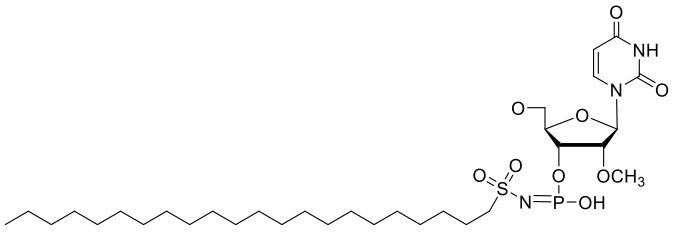
6-octiltetradecan-1-ol



10-hexilhexadecan-1-ol

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es una amida C22, p. ej., la amida C22 se selecciona del grupo que consiste en (E)-Docos-4-enamida, (E)-Docos-5-enamida, (Z)-Docos-9-enamida, (E)-Docos-11-enamida,12-Docosenamida, (Z)-Docos-13-enamida, (Z)-N-Hidroxi-13-docoseneamida, (E)-Docos-14-enamida, 6-cis-Docosenamida, 14-Docosenamida Docos-11-enamida, (4E,13E)-Docosa-4,13-dienamida, y (5E,13E)-Docosa-5,13-dienamida.

La una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc a través de un acoplamiento directo al riboazúcar del agente de ARNbc. Alternativamente, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc a través de un enlazador o un portador. En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNbc mediante un enlace de fosfato de internucleótidos.



En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de uno o más enlazadores (ataduras), p. ej., un portador que reemplaza uno o más nucleótidos en la posición interna.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C22 se conjuga al agente de ARNbc a través de un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic (p. ej., un triazol de la cicloadición azida-alquino), o carbamato.

En algunas modalidades, al menos uno de los enlazadores (ataduras) es un enlazador escindible de redox (tal como un enlazador escindible de manera reductora; p. ej., un grupo disulfuro), un enlazador escindible de ácido (p. ej., un grupo de hidrazona, un grupo éster, un grupo acetal, o un grupo cetal), un enlazador escindible de estearasa (p. ej., un grupo éster), un enlazador escindible de fosfatasa (p. ej., un grupo fosfato), o un enlazador escindible de peptidasa (p. ej., un enlace peptídico).

En otras modalidades, al menos uno de los enlazadores (ataduras) es un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida, monosacáridos u oligosacáridos de galactosamina funcionalizados, glucosamina, glucosa, galactosa, manosa, o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de un portador que reemplaza uno o más nucleótidos. El portador puede ser un grupo cíclico o un grupo acíclico. En una modalidad, el grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo, y decalin. En una modalidad, el grupo acíclico es un resto basado en una estructura principal de serinol o estructura principal de dietanolamina.

En algunas modalidades, el portador reemplaza uno o más nucleótidos en la(s) posición(es) interna(s) del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un receptor que media la administración al tejido adiposo. En una modalidad, el ligando de direccionamiento se selecciona del grupo que consiste en Angiopep-2, ligando de proteína relacionado con el receptor de lipoproteínas (LRP), ligando de unión a células bEnd,3, ligando del receptor de transferrina (TfR), ligando del receptor de manosa, proteína transportadora de glucosa, ligando del receptor LDL, trans-retinol, péptido RGD, ligando del receptor LDL, ligando CD63, y ligando basado en carbohidratos.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un tejido hepático.

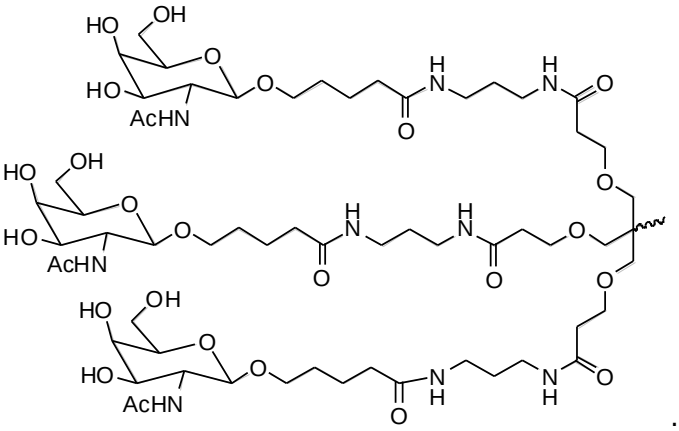
En una modalidad, el ligando de direccionamiento se conjuga al extremo 3’ de la cadena de sentido del agente de ARNbc.

En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un ligando basado en carbohidratos.

En una modalidad, el ligando de direccionamiento es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

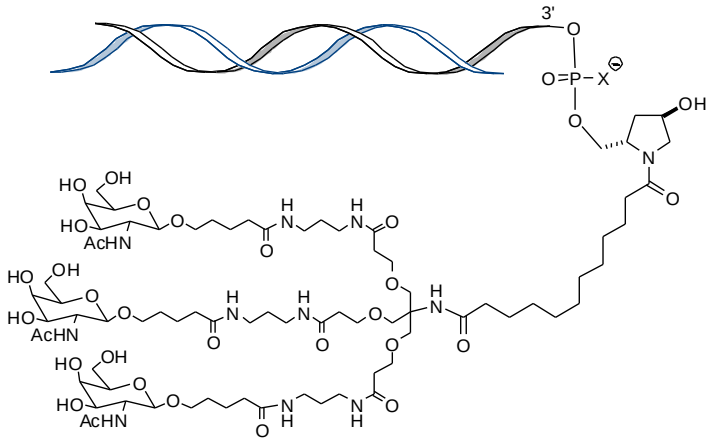
En una modalidad, el ligando de direccionamiento es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado monovalente, bivalente o trivalente.

En una modalidad, el ligando de direccionamiento es



.

En una modalidad, el agente de ARNbc se conjuga al ligando de direccionamiento como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

En una modalidad, la X es O.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo 22 o ligando de direccionamiento se conjuga mediante un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida, monosacáridos u oligosacáridos funcionalizados de galactosamina, glucosamina, glucosa, galactosa, manosa, y sus combinaciones.

La presente invención también proporciona células que contienen cualquiera de los agentes de ARNbc de la invención y composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los agentes de ARNbc de la invención.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir el agente de ARNbc en una solución no amortiguada, por ejemplo, solución salina o agua, o la composición farmacéutica de la invención puede incluir el agente de ARNbc en una solución amortiguadora, por ejemplo, una solución amortiguadora que comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de estos; o solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés).

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), activina A receptor tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, tal como un adipocito y/o célula hepática. El método incluye poner en contacto la célula con cualquiera de los ARNbc de la invención o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención, de esta manera se inhibe la expresión del gen diana en la célula.

En una modalidad, el gen diana es INHBE.

En una modalidad, el gen diana es ACVR1C .

En una modalidad, el gen diana es PLIN1.

En una modalidad, el gen diana es PDE3B .

En una modalidad, el gen diana es INHBC.

En una modalidad, la célula está dentro de un sujeto, p. ej., un sujeto humano, p. ej., un sujeto que tiene un trastorno metabólico, tal como diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, o hipertensión.

En una modalidad, la célula es un adipocito.

En una modalidad, la célula es un hepatocito.

En determinadas modalidades, la expresión del gen diana se inhibe en al menos aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %. En una modalidad, la expresión inhibidora de del gen diana disminuye el nivel de proteína del gen diana en suero del sujeto en al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno metabólico. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los ARNbc de la invención o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención, de esta manera se trata al sujeto que tiene el trastorno metabólico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir al menos un síntoma en un sujeto que tiene un trastorno metabólico. El método incluye administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de cualquiera de los ARNbc de la invención o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención, para prevenir de esta manera al menos un síntoma en el sujeto que tiene el trastorno metabólico.

En una modalidad, el gen diana es INHBE.

En una modalidad, el gen diana es ACVR1C .

En una modalidad, el gen diana es PLIN1.

En una modalidad, el gen diana es PDE3B .

En una modalidad, el gen diana es INHBC.

En una modalidad, la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz disminuye la relación cintura-cadera ajustada para el índice de masa corporal en el sujeto.

El trastorno metabólico puede ser, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej.,

una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es diabetes tipo 2.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es obesidad.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es un nivel elevado de triglicéridos.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es lipodistrofia.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es inflamación hepática.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es una enfermedad de hígado graso.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hipercolesterolemia.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es una enzima hepática elevada.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es una enfermedad cardiovascular.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hipertensión.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es miocardiopatía.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es insuficiencia cardíaca.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es una enfermedad renal.

En determinadas modalidades, la administración del ARNbc al sujeto provoca una disminución en la acumulación de proteína del gen diana en el sujeto.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en un sujeto. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente eficaz de cualquiera de los ARNbc proporcionados en la presente descripción, inhibiendo así la expresión del gen diana en el sujeto.

En una modalidad, el sujeto es humano.

En una modalidad, el agente de ARNbc se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

En una modalidad, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

En una modalidad, los métodos de la invención incluyen determinar además el nivel del gen diana en una muestra del sujeto.

En una modalidad, el nivel del gen diana en las muestras del sujeto es un nivel de proteína del gen diana en una muestra de sangre o suero o tejido hepático.

En determinadas modalidades, los métodos de la invención comprenden además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional.

En determinadas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en insulina, un agonista del péptido 1 tipo glucagón, una sulfonilurea, una seglitinida, una biguanida, una tiazolidinediona, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un inhibidor del SGLT2, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una estatina, y una combinación de cualquiera de las anteriores.

La presente invención también proporciona kits que comprenden cualquiera de los ARNbc de la invención o cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención, y opcionalmente, instrucciones de uso. En una modalidad, la invención proporciona un kit para realizar un método para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula al contactar una célula con un agente de ARNi bicatenario de la invención en una cantidad efectiva para inhibir la expresión del gen

diana en la célula. El kit comprende un agente de ARNi e instrucciones de uso y, opcionalmente, medios para administrar el agente de ARNi a un sujeto.

La presente invención proporciona además un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) que comprende una cadena antisentido de cualquiera de los agentes ARNbc de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es un esquema del diseño del estudio para determinar la actividad farmacodinámica de los dúplex de interés que se dirigen a INHBE en primates no humanos (NHP).

La **Figura 2A** es un gráfico que representa el nivel de ARNm de INHBE en el hígado de primates no humanos que recibieron administración subcutánea de una dosis única de 3 mg/kg de los dúplex que se indicaron en el día 28 después de la dosis.

La **Figura 2B** es un gráfico que representa el nivel de ARNm de INHBC en el hígado de primates no humanos que recibieron administración subcutánea de una dosis única de 3 mg/kg de los dúplex que se indicaron en el día 28 después de la dosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona composiciones de ARNi que afectan la escisión mediada por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de transcripciones de ARN de un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1) y fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC). El gen puede estar dentro de una célula, tal como un adipocito y/o una célula hepática, p. ej., una célula dentro de un sujeto, tal como un humano. El uso de estos ARNi permite la degradación dirigida

de los ARNm del gen correspondiente (INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC) en los mamíferos.

Los ARNi de la invención se han diseñado para dirigirse a un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), activina A receptor tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad inhibina beta C (INHBC), que incluye porciones del gen que se conservan en ortólogos de otras especies de mamíferos. Sin pretender limitarse por la teoría, se cree que una combinación o subcombinación de las propiedades anteriores y los sitios diana específicos o las modificaciones específicas en estos ARNi confieren a los ARNi de la invención una eficacia, estabilidad, potencia, durabilidad y seguridad mejoradas.

En consecuencia, la presente invención proporciona métodos para tratar y prevenir un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de los carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal, mediante el uso de composiciones de ARNi que afectan la escisión mediada por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de transcripciones de ARN de un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC).

Los ARNi de la invención incluyen una cadena de ARN (la cadena antisentido) que tiene una región que es de hasta aproximadamente 30 nucleótidos o menos de longitud, *p. ej.*, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, o 21-22 nucleótidos de longitud, cuya región es sustancialmente complementaria a al menos una parte de un transcripción de un gen diana asociado al trastorno metabólico.

En determinadas modalidades, una o ambas de las cadenas de los agentes de ARNi bicatenarios de la invención son de hasta 66 nucleótidos de longitud, *por ejemplo*, 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 nucleótidos de longitud, con una región de al menos 19 nucleótidos contiguos que es sustancialmente complementaria a al menos una parte de una transcripción de ARNm de un gen diana asociado al trastorno metabólico. En algunas modalidades, tales agentes de ARNi que tienen cadenas antisentido de mayor longitud pueden incluir, por ejemplo, una segunda cadena de ARN (la cadena de sentido) de 20-60 nucleótidos de longitud en donde las cadenas de sentido y antisentido forman un dúplex de 18-30 nucleótidos contiguos.

El uso de ARNi de la invención permite la degradación dirigida de los ARNm del gen correspondiente (gen INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC) en los mamíferos. Mediante el uso de ensayos *in vitro*, los presentes inventores demostraron que los ARNi dirigidos al gen pueden mediar potentemente en el ARNi, lo que resulta en una inhibición significativa de la expresión del gen diana. Por lo tanto, los métodos y composiciones que incluyen estos ARNi son útiles para tratar un sujeto que tiene un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal.

En consecuencia, la presente invención proporciona métodos y terapias de combinación para tratar a un sujeto con un trastorno metabólico que se beneficiaría de inhibir o reducir la expresión de un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo C (ACVR1C), peripilina 1 (PLIN1), fosfodiestersa 3B (PDE3B), y subunidad de inhina beta C (INHBC), p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de los carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso

corporal, mediante el uso de composiciones de ARNi que afectan la escisión mediada por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de transcripciones de ARN de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC.

La presente invención proporciona métodos para prevenir al menos un síntoma en un sujeto con un trastorno que se beneficiaría de inhibir o reducir la expresión de un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo C (ACVR1C), peripilina 1 (PLIN1), fosfodiestersa 3B (PDE3B), y subunidad de inhina beta C (INHBC), p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de los carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal.

La siguiente descripción detallada describe cómo elaborar y usar composiciones que contienen ARNi para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), así como composiciones, usos, y métodos para tratar sujetos que se beneficiarían de la inhibición o reducción de la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), p. ej., sujetos susceptibles o diagnosticados con un trastorno metabólico.

I. Definiciones

Para que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, primero se definen determinados términos. Además, debe notarse que cada vez que se menciona un valor o

rango de valores de un parámetro, se pretende que los valores y rangos intermedios a los valores mencionados también se pretende que formen parte de esta invención.

Los artículos “un” y “uno/una” se usan en la presente descripción para referirse a uno o a más de uno (*es decir*, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento, *por ejemplo*, una pluralidad de elementos.

El término "que incluye" se usa en la presente descripción para referirse a la frase "que incluye pero no se limita a", y se usa indistintamente con esta.

El término “o” se usa en la presente descripción para referirse al término “y/o”, y se usa indistintamente con este, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, “cadena de sentido o cadena antisentido” se entiende como “cadena de sentido o cadena antisentido o cadena de sentido y cadena antisentido”.

El término “aproximadamente” se usa en la presente descripción para referirse a los rangos típicos de tolerancias en la técnica. Por ejemplo, “aproximadamente” puede entenderse como aproximadamente 2 desviaciones estándar de la media. En determinadas modalidades, aproximadamente significa $\pm$10 %. En determinadas modalidades, aproximadamente significa $\pm$5 %. Cuando aproximadamente está presente antes de una serie de números o un rango, se entiende que “aproximadamente” puede modificar cada uno de los números en la serie o rango.

El término “al menos”, “no menos de”, u “o más” antes de un número o serie de números se entiende que incluye el número adyacente al término “al menos”, y todos los números o números enteros posteriores que pueden incluirse lógicamente, como queda claro a partir del contexto. Por ejemplo, la cantidad de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico debe ser un número entero. Por ejemplo, “al menos 19 nucleótidos de una molécula de ácido nucleico de 21 nucleótidos” significa que 19, 20 o 21 nucleótidos tienen la propiedad indicada.

Cuando al menos está presente antes de una serie de números o un rango, se entiende que “al menos” puede modificar cada uno de los números en la serie o rango.

Como se usa en la presente descripción, “no más de” u “o menos de” se entiende como el valor adyacente a la frase y valores o números enteros inferiores lógicos, como lógicos a partir del contexto, a cero. Por ejemplo, un dúplex con un extremo saliente de “no más de 2 nucleótidos” tiene un extremo saliente de 2, 1 o 0 nucleótidos. Cuando “no más de” está presente antes de una serie de números o un rango, se entiende que “no más de” puede modificar cada uno de los números en la serie o rango. Como se usa en la presente descripción, los rangos incluyen tanto el límite superior como el inferior.

Como se usa en la presente descripción, los métodos de detección pueden incluir la determinación de que la cantidad de analito presente está por debajo del nivel de detección del método.

En caso de conflicto entre un sitio diana indicado y la secuencia de nucleótidos para una cadena de sentido o de antisentido, la secuencia indicada tiene prioridad.

En caso de conflicto entre una secuencia y su sitio indicado en una transcripción u otra secuencia, la secuencia de nucleótidos descrita en la descripción tiene prioridad.

Como se usa en la presente descripción, el término “un gen diana asociado con un trastorno metabólico” o “gen diana” se refiere a un gen que codifica “subunidad de inhibina beta E” (“INHBE”), “receptor de activina A tipo 1C ” (“ACVR1C”), “perilipina-1” (“PLIN1”), “fosfodiesterasa 3B ” (“PDE3B”), o “subunidad de inhibina beta C” (“INHBC”).

En una modalidad, un gen diana asociado con un trastorno metabólico es la subunidad de inhibina beta E (INHBE).

Como se usa en la presente descripción, “subunidad de inhibina beta E”, usada indistintamente con los términos “INHBE,”

se refiere a un factor de crecimiento que pertenece a la familia del factor β de crecimiento transformador (TGF-β). El ARNm de INHBE se expresa predominantemente en el hígado (Fang J. *et al. Biochemical & Biophysical Res. Comm.* 1997; 231(3):655-61), e INHBE participan en la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células hepáticas (Chabicovsky M. et al. Endocrinology. 2003; 144(8):3497-504). INHBE también se conoce como cadena de inhibina beta E, activina E, subunidad de inhibina beta E, inhibina beta E y MGC4638. Más específicamente, el INHBE es una hepatocina que se ha demostrado que se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina y el índice de masa corporal en seres humanos. El análisis cuantitativo de PCR en tiempo real también mostró un aumento en la expresión génica de INHBE en muestras hepáticas de sujetos humanos resistentes a la insulina. Además, se demostró que la expresión génica de Inhbe aumentó en los hígados de un modelo animal reconocido en la técnica de un trastorno metabólico, *es decir,* diabetes tipo 2, el modelo de ratón *db/db*. Se demostró que la inhibición de la expresión de Inhbe en ratones *db/db* suprime el aumento de peso corporal, lo cual se atribuyó a la disminución de la grasa en lugar de a la masa magra.

La secuencia de una transcripción de ARNm de INHBE humano puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1877089956 (NM_031479,5; SEQ ID NO:1; complemento inverso, SEQ ID NO: 2). La secuencia de un ARNm de INHBE de ratón puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1061899809 (NM_008382,3; SEQ ID NO:3; complemento inverso, SEQ ID NO: 4). La secuencia de un ARNm de INHBE de rata puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 148747589 (NM_031815,2; SEQ ID NO:5; complemento inverso, SEQ ID NO: 6). La secuencia de un ARNm de INHBE de Macaca mulatta puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1622845604 (XM_001115958,3; SEQ ID NO:7; complemento inverso, SEQ ID NO: 8).

Ejemplos de secuencias de ARNm de INHBE adicionales están fácilmente disponibles en bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y el sitio web del proyecto del genoma de Macaca.

Puede encontrar más información sobre INHBE, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=INHBE.

Todo el contenido de cada uno de los números de registro de GenBank anteriores y los números de base de datos de Gene se incorporan en la presente descripción por referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

El término INHBE, como se usa en la presente descripción, también se refiere a las variaciones del gen INHBE, que incluyen las variantes proporcionadas en la base de datos SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen INHBE y pueden encontrarse en, por ejemplo, NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=INHBE, todo el contenido de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

En una modalidad, un gen diana asociado con un trastorno metabólico es el receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C).

Como se usa en la presente descripción, “receptor de activina A tipo 1C”, usado indistintamente con los términos “ACVR1C”, se refiere a un receptor de tipo I para la familia de moléculas de señalización de TGF-β. ACVR1C tiene actividades intrínsecas de serina/treonina cinasa en sus dominios citoplasmáticos, lo que induce la fosforilación y la activación del complejo SMAD2/3/4, que se transloca en el núcleo donde se une a los elementos de unión a SMAD (SBE) para activar la transcripción génica. Los niveles de expresión del ACVR1C varían mucho entre los tejidos, pero los tejidos adiposos blancos y marrones tienen el nivel más alto de expresión. Además de la proteína de longitud completa, las variantes de ACVR1C también se expresan en tejidos adiposos, cerebro y ovario (Murakami M *et al. Biochem Genet* . 2013;

51(3-4): 202-210). ACVR1C también se conoce como “cinasa 7 similar al receptor de activina” (ALK-7). Se ha descubierto que un polimorfismo en el ACVR1C está asociado con un aumento del riesgo de síndrome metabólico en mujeres chinas y puede estar involucrado en la remodelación cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico (Zhang, W *et al. Arq Bras Cardiol.* 2013: 101(2):134-140). Además, se cree que las variantes que se prevé que provocarán la pérdida de la función génica del ACVR1C influyen en la distribución de la grasa corporal y protegen contra la diabetes tipo 2 (Emdin CA *et al. Diabetes.* 2019: 68(1):226-234). Un estudio realizado en adipocitos de una cepa de ratón obeso demostró que la disfunción del ACVR1C (debido a una mutación sin sentido) provocó un aumento de la lipólisis en los adipocitos y provocó una disminución de la acumulación de grasa, y, por el contrario, la activación del ACVR1C inhibió la lipólisis al suprimir la expresión de lipasas adiposas. Además, los ratones con ACVR1C deficiente con menor peso corporal exhibieron mayor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, y la medición de las tasas metabólicas en estos ratones reveló un aumento del consumo de O_2, disminución de los cocientes respiratorios y aumento del gasto de energía (Yogosawa, S *et al. Diabetes* 2013: 62(1):115-123).

La secuencia de una transcripción de ARNm ACVR1C humano puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1519315475 (NM_145259,3, SEQ ID NO:9; complemento inverso, SEQ ID NO:10), GI: 1890343165 (NM_001111031,2, SEQ ID NO:11; complemento inverso, SEQ ID NO:12), GI: 1676439980 (NM_001111032,2, SEQ ID NO:13, complemento inverso SEQ ID NO:14), y GI: 1676318472 (NM_001111033,2, SEQ ID NO:15, complemento inverso, SEQ ID NO:16). La secuencia de un ARNm de ACVR1C de ratón puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 161333830 (NM_001111030,1, SEQ ID NO:17; complemento inverso, SEQ ID NO:18) o GI: 161333829 (NM_001033369,3, SEQ ID NO:19; complemento inverso, SEQ ID NO:20). La secuencia de un ARNm de ACVR1C de rata puede encontrarse en, por

ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1937875934 (NM_139090,2; SEQ ID NO:21; complemento inverso, SEQ ID NO:22). La secuencia de un ARNm de ACVR1C de Macaca mulatta puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 388454445 (NM_001266690,1; SEQ ID NO:23; complemento inverso, SEQ ID NO:24).

Ejemplos de secuencias de ARNm de ACVR1C adicionales están fácilmente disponibles en bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y el sitio web del proyecto del genoma de Macaca.

Puede encontrar más información sobre ACVR1C, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ACVR1C.

El término ACVR1C, como se usa en la presente descripción, también se refiere a las variaciones del gen ACVR1C, que incluyen las variantes proporcionadas en la base de datos SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen ACVR1C y pueden encontrarse en, por ejemplo, NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=ACVR1C, todo el contenido de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia a la fecha de presentación de esta solicitud).

Todo el contenido de cada uno de los números de registro de GenBank anteriores y los números de base de datos de Gene se incorporan en la presente descripción por referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

En una modalidad, un gen diana asociado con un trastorno metabólico es perilipina-1 (PLIN1).

Como se usa en la presente descripción, “perilipina-1”, usado indistintamente con los términos “PLIN1”, se refiere a una proteína que recubre las gotitas de almacenamiento de lípidos en los adipocitos, protegiéndolas de esta manera hasta que puedan descomponerse por la lipasa sensible a hormonas. PLIN1 se expresa predominantemente en tejidos adiposos.

PLIN1 también se conoce como perilipina, proteína asociada a las gotitas lipídicas, PERI, PLIN y FPLD4.

Se ha demostrado que la sobreexpresión constitutiva de PLIN1 en adipocitos cultivados bloquea la capacidad del TNF-α para aumentar la lipólisis. En animales, laboratorios separados han generado líneas independientes de ratones sin PLIN1 y observaron que los ratones eran magros y desarrollaron resistencia sistémica a la insulina a medida que envejecían. Los estudios que comparan la lipólisis en ratones sin PLIN1 y de tipo silvestre revelaron que los adipocitos sin PLIN1 presentaron tasas aumentadas de lipólisis constitutiva (no estimulada) y una reducción de la lipólisis estimulada por catecolamina. Varios estudios han descubierto que los polimorfismos en el gen PLIN1 influyen en el peso corporal y en el riesgo de enfermedad metabólica. Curiosamente, se encontró que un polimorfismo de PLIN1 se asoció con una reducción de la expresión de PLIN1 y un aumento de las tasas de lipólisis de adipocitos basales y estimulados; los seres humanos con este polimorfismo tienden a tener una reducción del peso corporal y de la masa grasa corporal (Greenberg, AS *et al. J Clin Invest.* 2011:121(6):2102–2110). Las variantes de desplazamiento del marco de lectura heterocigotas en PLIN1 también se han implicado en la lipodistrofia parcial familiar, una enfermedad poco frecuente caracterizada por una capacidad limitada de grasa periférica para almacenar triglicéridos, lo que resulta en anomalías metabólicas que incluyen resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática abdominal (Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, *et al. N Engl J Med* 2011;364:740–748).

La secuencia de una transcripción de ARNm de PLIN1 humano puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1519242647 (NM_002666,5; SEQ ID NO:25; complemento inverso, SEQ ID NO:26) y GI: 1675042447 (NM_001145311,2, SEQ ID NO:27; complemento inverso, SEQ ID NO:28). La secuencia de un ARNm de PLIN1 de ratón puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 164698407 (NM_175640,2;

SEQ ID NO:29; complemento inverso, SEQ ID NO:30) y GI: 164698412 (NM_001113471,1, SEQ ID NO:31; complemento inverso, SEQ ID NO:32). La secuencia de un ARNm de PLIN1 de rata puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 815890869 (NM_001308145,1; SEQ ID NO:33; complemento inverso, SEQ ID NO:34). La secuencia de un ARNm de PLIN1 de Macaca mulatta puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1622954660 (XM_028851317,1; SEQ ID NO:35; complemento inverso, SEQ ID NO:36).

Ejemplos de secuencias de ARNm de PLIN1 adicionales están fácilmente disponibles en bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y el sitio web del proyecto del genoma de Macaca.

Puede encontrar más información sobre PLIN1, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PLIN1.

Todo el contenido de cada uno de los números de registro de GenBank anteriores y los números de base de datos de Gene se incorporan en la presente descripción por referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

El término PLIN1, como se usa en la presente descripción, también se refiere a las variaciones del gen PLIN1, que incluyen las variantes proporcionadas en la base de datos SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen PLIN1 y pueden encontrarse en, por ejemplo, NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=PLIN1, todo el contenido de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia a la fecha de presentación de esta solicitud).

En una modalidad, un gen diana asociado con un trastorno metabólico es fosfodiesterasa 3B (PDE3B).

Como se usa en la presente descripción, “fosfodiesterasa 3B ,” usada indistintamente con los términos “PDE3B,”

se refiere a una fosfodiesterasa que hidroliza cAMP y cGMP y se expresa en células de importancia para la regulación de la homeostasis de la energía, incluidos adipocitos, hepatocitos, células hipotalámicas y células β. La PDE3B también se conoce como 3',5'-fosfodiesterasa B cíclica inhibida por CGMP, fosfodiesterasa B cíclica inhibida por GMP, fosfodiesterasa nucleotídica cíclica CGIPDE1 y CGIP1.

Las proteínas PDE3B están fosforiladas y activadas en hepatocitos y adipocitos en respuesta a la estimulación por parte de la insulina y/o agentes que aumentan el cAMP. La activación de la PDE3B provoca un aumento de la hidrólisis de cAMP y, por lo tanto, la inhibición de la lipólisis inducida por catecolaminas. Los ratones que sobreexpresan específicamente PDE3B en células β muestran una disminución en la secreción de insulina inducida por la glucosa. Los ratones con inactivación (KO) de PDE3B demuestran una serie de alteraciones en la regulación de la homeostasis de la energía, que incluyen la reducción de la masa grasa, adipocitos más pequeños y reducción del aumento de peso que los ratones de control cuando se mantienen en una dieta con alto contenido graso (Degerman, E. *et al.* *CurrOpin Pharmaco.* 2011:11(6):676-682).

La secuencia de una transcripción de ARNm de PDE3B humano puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1889438,535 (NM_001363570,2; SEQ ID NO:37; complemento inverso, SEQ ID NO:38), GI: 1519241942 (NM_000922,4, SEQ ID NO:39; complemento inverso, SEQ ID NO:40) y GI: 1889636835 (NM_001363569,2, SEQ ID NO:41; complemento inverso, SEQ ID NO:42). La secuencia de un ARNm de PDE3B de ratón puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 112983647 (NM_011055,2; SEQ ID NO:43; complemento inverso, SEQ ID NO:44). La secuencia de un ARNm de PDE3B de rata puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1939401976 (NM_017229,2; SEQ ID NO:45; complemento inverso, SEQ ID NO:46). La secuencia de un ARNm de PDE3B de Macaca mulatta puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de

GenBank GI: 1622864110 (XM_015114810,2; SEQ ID NO:47; complemento inverso, SEQ ID NO:48).

Ejemplos de secuencias de ARNm de PDE3B adicionales están fácilmente disponibles en bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y el sitio web del proyecto del genoma de Macaca.

Puede encontrar más información sobre PDE3B, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PDE3B.

Todo el contenido de cada uno de los números de registro de GenBank anteriores y los números de base de datos de Gene se incorporan en la presente descripción por referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

El término PDE3B, como se usa en la presente descripción, también se refiere a las variaciones del gen PDE3B, que incluyen las variantes proporcionadas en la base de datos SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen de PDE3B y pueden encontrarse en, por ejemplo, NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=PDE3B, todo el contenido de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

En una modalidad, un gen diana asociado con un trastorno metabólico es la subunidad de inhibina beta C (INHBC).

Como se usa en la presente descripción, “subunidad de inhibina beta C”, usada indistintamente con los términos “INHBC,”
se refiere a la cadena beta C de la inhibina, un miembro de la superfamilia del TGF-β. El ARNm del INHBC se expresa predominantemente en el hígado, y el INHBC participa en la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células hepáticas (Chabicovsky M. et al. Endocrinology. 2003; 144(8):3497-504). El INHBC también se conoce como cadena de inhibina beta C, subunidad de inhibina beta C, inhibina beta C, activina C, cadena de activina beta C e

IHBC. En ratones, la sobreexpresión del INHBC aumentó el peso total del hígado como porcentaje del peso corporal y aumentó tanto la proliferación de hepatocitos como la apoptosis. Se ha demostrado que el INHBC aumenta significativamente en sujetos obesos resistentes a la insulina (Choi, *et al. Physiol.* 2019; 10: 379). Se identificó que los SNP en el locus de INHBC tenían significación en todo el genoma con niveles de urato en suero, y también se asociaron con un aumento del riesgo de gota (Yang Q, et al. 2010, *Circ. Cardiovasc. Genet.,* 3:523–530). Además, el locus INHBC también se coloca junto con señales GWAS para la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), un marcador de la función renal (Gudjonsson A. *et al.,*2022, *Nature Communication,* 13: 480).

La secuencia de una transcripción de ARNm de INHBC humano puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1519246544 (NM_005538,4; SEQ ID NO:49; complemento inverso, SEQ ID NO:50). La secuencia de un ARNm de INHBC de ratón puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1049480142 (NM_010565,4; SEQ ID NO:51; complemento inverso, SEQ ID NO:52). La secuencia de un ARNm de INHBC de rata puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 59709462 (NM_022614,2; SEQ ID NO:53; complemento inverso, SEQ ID NO:54). La secuencia de un ARNm de INHBC de Macaca mulatta puede encontrarse en, por ejemplo, el núm. de acceso de GenBank GI: 1622845603 (XM_001115940,4; SEQ ID NO:55; complemento inverso, SEQ ID NO:56).

Ejemplos de secuencias de ARNm de INHBC adicionales están fácilmente disponibles en bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y el sitio web del proyecto del genoma de Macaca.

Puede encontrar más información sobre INHBC, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=INHBC.

Todo el contenido de cada uno de los números de registro de GenBank anteriores y los números de base de datos de Gene se incorporan en la presente descripción por referencia a la fecha de presentación de esta solicitud.

El término INHBC, como se usa en la presente descripción, también se refiere a las variaciones del gen INHBC, que incluyen las variantes proporcionadas en la base de datos SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen INHBC y pueden encontrarse en, por ejemplo, NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=INHBC, todo el contenido de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia a la fecha de presentación de esta solicitud).

Como se usa en la presente, "secuencia diana" o "ácido nucleico diana" se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm que se formó durante la transcripción de un gen diana, que incluye al ARNm que es un producto del procesamiento del ARN de un producto de transcripción primario. En una modalidad, la porción diana de la secuencia será al menos lo suficientemente larga como para servir como sustrato para la escisión dirigida por ARNi en o cerca de esa porción de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen diana. En una modalidad, la secuencia diana está dentro de la región codificante de proteínas del gen diana. En otra modalidad, la secuencia diana está dentro de la 3' UTR del gen diana. El ácido nucleico diana puede ser un gen celular (o ARNm transcrito del gen) cuya expresión se asocia con un trastorno o estado de enfermedad particular.

La secuencia diana puede ser de aproximadamente 19-36 nucleótidos de longitud, *por ejemplo*, aproximadamente 19-30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la secuencia diana puede ser de aproximadamente 19-30 nucleótidos, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, o 21-22 nucleótidos de

longitud. En determinadas modalidades, la secuencia diana es de 19-23 nucleótidos de longitud, opcionalmente de 21-23 nucleótidos de longitud. Los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes mencionados anteriormente también se contemplan como parte de la descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término “cadena que comprende una secuencia” se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe por la secuencia a la que se hace referencia mediante el uso de la nomenclatura de nucleótidos estándar.

“G”, “C”, “A”, “T” y “U” por lo general representan un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina, timidina y uracilo como base, respectivamente. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” también puede referirse a un nucleótido modificado, como se detalla más adelante, o un resto sustituto de remplazo (ver, por ejemplo, Tabla 1). El experto en la técnica es consciente de que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden remplazarse por otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que porta tal resto de reemplazo. Por ejemplo, sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como su base puede emparejarse de base con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por lo tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden reemplazarse en las secuencias de nucleótidos del ARNbc que se presentan en la invención por un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. En otro ejemplo, la adenina y la citosina en cualquier lugar del oligonucleótido pueden remplazarse con guanina y uracilo, respectivamente, para formar el emparejamiento de la base G-U Wobble con el ARNm diana. Las secuencias que contienen tales restos de remplazo son adecuadas para las composiciones y métodos que se presentan en la invención.

Los términos “ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de ARN interferente” como se usa indistintamente en la presente descripción, se refieren a un agente que contiene ARN tal como se define ese término en la presente descripción, y que media la escisión dirigida de una transcripción de ARN a través de una vía del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El ARNi dirige la degradación específica de la secuencia de ARNm a través de un proceso conocido como interferencia de ARN (ARNi). El ARNi modula, por ejemplo, inhibe, la expresión de un gen INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC en una célula, por ejemplo, una célula hepática y/o adipocito, dentro de un sujeto, tal como un sujeto mamífero.

En una modalidad, un agente de ARNi de la invención incluye un ARN monocatenario que interactúa con una secuencia de ARN diana, p. ej., una secuencia de ARNm diana asociada con el trastorno metabólico, para dirigir la escisión del ARN diana. Sin ceñirse a la teoría, se cree que el ARN bicatenario largo introducido en las células se descompone en ARNip por una endonucleasa de tipo III conocida como Dicer (Sharp *et al*. (2001) *Genes Dev*. 15:485). Dicer, una enzima similar a la ribonucleasa III, procesa el ARNbc en los ARN de interferencia corto del par de bases 19-23 con dos extremos salientes de base 3' característicos (Bernstein, *y otros*, (2001) *Nature* 409:363). Los ARNpi luego se incorporan en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) donde una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNpi, lo que permite que la cadena antisentido complementaria guíe el reconocimiento de la diana (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Después de unirse al ARNm diana apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinden la diana para inducir el silenciamiento (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev*. 15:188). Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un ARN monocatenario (ARNip) generado dentro de una célula y que promueve la formación de un complejo RISC para efectuar el silenciamiento del gen diana, *es decir,* un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1),

fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC). En consecuencia, el término “ARNip” también se usa en la presente descripción para referirse a un ARNi como se describió anteriormente.

En determinadas modalidades, el agente de ARNi puede ser un ARNip monocatenario (mcARNi) que se introduce en una célula u organismo para inhibir un ARNm diana. Los agentes de ARNi monocatenarios se unen a la endonucleasa de RISC, Argonauta 2, que luego escinde el ARNm diana. Los ARNip monocatenarios son generalmente 15-30 nucleótidos y se modifican químicamente. El diseño y las pruebas de los ARNip monocatenarios se describen en la patente de EE. UU. núm. 8,101,348 y en Lima *y otros*, (2012) *Cell* 150:883-894, el contenido completo de cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia. Cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en la presente descripción puede usarse como un ARNip monocatenario como se describe en la presente descripción o modificado químicamente por los métodos descritos en Lima *y otros*, (2012) *Cell* 150:883-894.

En determinadas modalidades, un “ARNi” para usar en las composiciones, usos y métodos de la invención es un ARN bicatenario y se denomina en la presente descripción como un “agente de ARN bicatenario”, “molécula de ARN bicatenario (ARNbc)”, “agente de ARNbc” o “ARNbc”. El término “ARNbc”, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura dúplex que comprende dos cadenas de ácido nucleico antiparalelas y sustancialmente complementarias, denominadas con orientaciones de “sentido” y “antisentido” con respecto a un ARN diana, es decir, un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC). En algunas modalidades de la invención, un ARN bicatenario (ARNbc) desencadena la degradación de un ARN diana, por ejemplo, un ARNm, a través de un

mecanismo de silenciamiento génico postranscripcional denominado en la presente descripción como ARN de interferencia o ARNi.

En general, la mayoría de los nucleótidos de cada cadena de una molécula de ARNbc son ribonucleótidos, pero como se describe en detalle en la presente descripción, cada una o ambas cadenas pueden incluir además uno o más no ribonucleótidos, p. ej, un desoxirribonucleótido o un nucleótido modificado. Además, como se usa en esta descripción, un "ARNi" puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un ARNi puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Como se usa en la presente descripción, el término "nucleótido modificado" se refiere a un nucleótido que tiene, independientemente, un resto de azúcar modificado, un enlace internucleotídico modificado, o nucleobase modificada, o cualquiera de sus combinaciones. Por lo tanto, el término nucleótido modificado abarca sustituciones, adiciones o eliminación de, por ejemplo, un grupo funcional o átomo, a enlaces internucleosídicos, restos de azúcar, o nucleobases. Las modificaciones adecuadas para usar en los agentes de la invención incluyen todos los tipos de modificaciones que se describen en la presente descripción o que se conocen en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, como se usa en una molécula de tipo ARNip, se abarcan por "ARNi" o "agente ARNi" para los propósitos de esta descripción y reivindicaciones.

En determinadas modalidades de la presente descripción, la inclusión de un desoxinucleótido si está presente dentro de un agente de ARNi puede considerarse que constituye un nucleótido modificado.

La región dúplex puede ser de cualquier longitud que permita la degradación específica de un ARN diana deseado a través de una vía de RISC, y puede variar entre aproximadamente 19 a 36 pares de bases de longitud, por ejemplo, aproximadamente 19-30 pares de bases de longitud, por ejemplo, aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, or 36 base pairs in length, such as about 19-30,

19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, o 21-22 pares de bases de longitud. En determinadas modalidades, la región dúplex es de 19-21 pares de bases de longitud, por ejemplo, 21 pares de bases de longitud. Los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes mencionados anteriormente también se contemplan como parte de la descripción.

Las dos cadenas que forman la estructura dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande, o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos cadenas son parte de una molécula más grande, y por lo tanto están conectadas por una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ de una cadena y el extremo 5’ de la otra cadena respectiva que forma la estructura dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina “bucle en horquilla”. Un bucle en horquilla puede comprender al menos un nucleótido sin emparejar. En algunas modalidades, el bucle en horquilla puede comprender al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 23 o más nucleótidos no emparejados. En algunas modalidades, el bucle en horquilla puede ser de 10 o menos nucleótidos. En algunas modalidades, el bucle en horquilla puede ser de 8 o menos nucleótidos no emparejados. En algunas modalidades, el bucle en horquilla puede ser de 4-10 nucleótidos no emparejados. En algunas modalidades, el bucle en horquilla puede ser de 4-8 nucleótidos.

En determinadas modalidades, las dos cadenas del compuesto oligomérico bicatenario pueden unirse entre sí. Las dos cadenas se pueden unir entre sí en ambos extremos, o solo en un extremo. Al enlazar en un extremo significa que el extremo 5' de la primera cadena se une al extremo 3' de la segunda cadena o el extremo 3' de la primera cadena se une al extremo 5' de la segunda cadena. Cuando las dos cadenas se unen entre sí en ambos extremos, el extremo 5' de la primera cadena se une al extremo 3' de la segunda cadena y el extremo 3' de la primera cadena se une al extremo 5' de la segunda cadena. Las dos cadenas pueden unirse

entre sí por un enlazador de oligonucleótidos que incluye, de modo no taxativo, (N)n; en donde N es independientemente un nucleótido modificado o no modificado y n es 3-23. En algunas modalidades, n es 3-10, p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, el enlazador de oligonucleótidos se selecciona del grupo que consiste en GNRA, (G)4, (U)4, y (dT)4, en donde N es un nucleótido modificado o no modificado y R es un nucleótido de purina modificado o no modificado. Algunos de los nucleótidos en el enlazador pueden estar involucrados en interacciones de pares de bases con otros nucleótidos en el enlazador. Las dos cadenas también pueden unirse entre sí mediante un enlazador no nucleosídico, p. ej., un enlazador descrito en la presente descripción. Se apreciará por un experto en la técnica que cualquier modificación o variación química de oligonucleótidos descritos en la presente descripción puede usarse en el enlazador de oligonucleótidos.

Los compuestos oligoméricos de tipo horquilla y mancuerna tendrán una región dúplex igual a o al menos 14, 15, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24 o 25 pares de nucleótidos. La región dúplex puede ser igual o menor a 200, 100 o 50, en longitud. En algunas modalidades, los rangos para la región dúplex son 15-30, 17 a 23, 19 a 23, y 19 a 21 pares de nucleótidos de longitud.

Los compuestos oligoméricos de horquilla pueden tener un solo extremo saliente de la cadena o una región terminal sin emparejar, en algunas modalidades en el 3', y en algunas modalidades en el lado antisentido de la horquilla. En algunas modalidades, los extremos salientes son 1-4, más generalmente 2-3 nucleótidos de longitud. Los compuestos oligoméricos en horquilla que pueden inducir la interferencia de ARN también se denominan "ARNsh" en la presente descripción.

Cuando las dos cadenas sustancialmente complementarias de un ARNbc están compuestas por moléculas de ARN separadas, esas moléculas pero pueden conectarse covalentemente pero no es necesario. Cuando las dos cadenas se conectan covalentemente

por medios diferentes a una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3’ de una cadena y el extremo 5’ de la otra cadena respectiva que forma la estructura dúplex, la estructura de conexión se denomina como “enlazador”. Las cadenas de ARN pueden tener el mismo o un número diferente de nucleótidos. El número máximo de pares de bases es el número de nucleótidos en la cadena más corta del ARNbc menos los extremos salientes que están presentes en el dúplex. Además de la estructura dúplex, un ARNi puede comprender uno o más extremos salientes de nucleótidos. En una modalidad del agente de ARNi, al menos una cadena comprende un extremo saliente 3’ de al menos 1 nucleótido. En otra modalidad, al menos una cadena comprende un extremo saliente de 3’ de al menos 2 nucleótidos, *por ejemplo,* 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 nucleótidos. En otras modalidades, al menos una cadena del agente de ARNi comprende un extremo saliente 5’ de al menos 1 nucleótido. En determinadas modalidades, al menos una cadena comprende un extremo saliente 5’ de al menos 2 nucleótidos, *por ejemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 nucleótidos. En incluso otras modalidades, tanto el extremo 3’ como el extremo 5’ de una cadena del agente de ARNi comprenden un extremo saliente de al menos 1 nucleótido.

En determinadas modalidades, un agente de ARNi de la invención es un ARNbc, cada cadena de los cuales comprende 19-23 nucleótidos, que interactúa con una secuencia de ARN diana, p. ej., una secuencia génica diana asociada con el trastorno metabólico, para dirigir la escisión del ARN diana.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención es un ARNbc de 24-30 nucleótidos que interactúa con una secuencia de ARN diana, p. ej., una secuencia de ARNm del gen diana asociado al trastorno metabólico, para dirigir la escisión del ARN diana.

Como se usa en la presente descripción, el término “extremo saliente de nucleótido” se refiere a al menos un nucleótido no emparejado que sobresale de la estructura dúplex de un ARNi bicatenario. Por ejemplo, cuando un extremo 3' de una cadena de un ARNbc se extiende

más allá del extremo 5' de la otra cadena, o *viceversa*, hay un extremo saliente de nucleótido. Un ARNbc puede comprender un extremo saliente de al menos un nucleótido; alternativamente, el extremo saliente puede comprender al menos dos nucleótidos, al menos tres nucleótidos, al menos cuatro nucleótidos, al menos cinco nucleótidos o más. Un extremo saliente de nucleótidos puede comprender o consistir en un análogo de nucleótido/nucleósido, que incluye un desoxinucleótido/nucleósido. El extremo saliente puede estar en la cadena de sentido, la cadena antisentido, o cualquier combinación de estas. Además, los nucleótidos de un extremo saliente pueden estar presentes en el extremo 5', el extremo 3', o en ambos extremos de una cadena antisentido o de sentido de un ARNbc.

En una modalidad, la cadena antisentido de un ARNbc tiene de 1-10 nucleótidos, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos, que sobresalen en el extremo 3’ o en el extremo 5’. En una modalidad, la cadena sentido de un ARNbc tiene de 1-10 nucleótidos, *por ejemplo,* un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos, que sobresalen en el extremo 3’ o en el extremo 5’. En otra modalidad, uno o más de los nucleótidos en el extremo saliente se remplazan con un nucleósido tiofosfato.

En determinadas modalidades, la cadena antisentido de un ARNbc tiene de 1-10 nucleótidos, *por ejemplo*, 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, *por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 nucleótidos, que sobresalen en el extremo 3’ o en el extremo 5’. En una modalidad, la cadena sentido de un ARNbc tiene de 1-10 nucleótidos, *por ejemplo,* un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos, que sobresalen en el extremo 3’ o en el extremo 5’. En otra modalidad, uno o más de los nucleótidos en el extremo saliente se remplazan con un nucleósido tiofosfato.

En determinadas modalidades, la cadena antisentido de un ARNbc tiene de 1-10 nucleótidos, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos, que sobresalen en el extremo 3’ o en el extremo 5’. En determinadas modalidades, el extremo saliente en la cadena de sentido o la cadena de antisentido, o ambas, puede incluir longitudes extendidas más largas

que 10 nucleótidos, por ejemplo, 1-30 nucleótidos, 2-30 nucleótidos, 10-30 nucleótidos, 10-25 nucleótidos, 10-20 nucleótidos, o 10-15 nucleótidos de longitud. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está en la cadena de sentido del dúplex. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está presente en el extremo 3' de la cadena de sentido del dúplex. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está presente en el extremo 5' de la cadena de sentido del dúplex. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está en la cadena antisentido del dúplex. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está presente en el extremo 3' de la cadena antisentido del dúplex. En determinadas modalidades, un extremo saliente extendido está presente en el extremo 5' de la cadena antisentido del dúplex. En determinadas modalidades, uno o más de los nucleótidos en el extremo saliente extendido se remplazan con un nucleósido tiofosfato. En determinadas modalidades, el extremo saliente incluye una porción autocomplementaria de manera que el extremo saliente es capaz de formar una estructura de horquilla que es estable en condiciones fisiológicas.

"Romo" o "extremo romo" significa que no hay nucleótidos no emparejados en ese extremo del agente de ARN bicatenario, es decir, no hay un extremo saliente de nucleótidos. Un agente de ARN bicatenario de "extremo romo" es bicatenario a lo largo de toda su longitud, es decir, no hay extremo saliente de nucleótidos en ninguno de los extremos de la molécula. Los agentes de ARNi de la invención incluyen agentes de ARNi sin extremo saliente de nucleótidos en un extremo (es decir, agentes con un extremo saliente y un extremo romo) o sin extremos salientes de nucleótidos en cada extremo. Con mayor frecuencia, tal molécula será bicatenaria a lo largo de toda su longitud.

El término "cadena antisentido" o "cadena guía" se refiere a la cadena de un ARNi, p. ej., un ARNbc, que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana, p. ej., un ARNm del gen diana asociado al trastorno metabólico.

Como se usa en la presente descripción, el término “región de complementariedad” se refiere a la región en la cadena antisentido que es sustancialmente complementaria a una secuencia, por ejemplo una secuencia diana, *por ejemplo*, una secuencia de nucleótidos de INHBE, como se define en la presente descripción. Donde la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia diana, los errores de emparejamiento pueden estar en las regiones internas o terminales de la molécula. Generalmente, los errores de emparejamiento más tolerados están en las regiones terminales, por ejemplo, dentro de 5, 4 o 3 nucleótidos del extremo 5’ o 3’ del ARNi. En algunas modalidades, un agente de ARN bicatenario de la invención incluye un error de emparejamiento de nucleótidos en la cadena antisentido. En algunas modalidades, la cadena antisentido del agente de ARN bicatenario de la invención incluye no más de 4 errores de emparejamiento con el ARNm diana, por ejemplo, la cadena antisentido incluye 4, 3, 2, 1 o 0 errores de emparejamiento con el ARNm diana. En algunas modalidades, el agente de ARN bicatenario de la cadena de antisentido de la invención incluye no más de 4 errores de emparejamiento con la cadena de sentido, por ejemplo, la cadena de antisentido incluye 4, 3, 2, 1 o 0 errores de emparejamiento con la cadena de sentido. En algunas modalidades, un agente de ARN bicatenario de la invención incluye un error de emparejamiento de nucleótidos en la cadena sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido del agente de ARN bicatenario de la invención incluye no más de 4 errores de emparejamiento con la cadena de antisentido, por ejemplo, la cadena de sentido incluye 4, 3, 2, 1 o 0 errores de emparejamiento con la cadena de antisentido. En algunas modalidades, el error de emparejamiento de nucleótidos está, por ejemplo, dentro de 5, 4, 3 nucleótidos del extremo 3’ del ARNi. En otra modalidad, el error de emparejamiento de nucleótidos es, por ejemplo, en el nucleótido 3’-terminal del agente de ARNi. En algunas modalidades, el(los) error(es) de emparejamiento no están en la región de origen.

Por lo tanto, un agente de ARNi como se describe en la presente descripción puede contener uno o más errores de emparejamiento en la secuencia diana. En una modalidad, un agente de ARNi como se describe en la presente descripción no contiene más de 3 errores de emparejamiento (es decir, 3, 2, 1 o 0 errores de emparejamiento). En una modalidad, un agente de ARNi como se describe en la presente descripción contiene no más de 2 errores de emparejamiento. En una modalidad, un agente de ARNi como se describe en la presente descripción contiene no más de 1 error de emparejamiento. En una modalidad, un agente de ARNi como se describe en la presente descripción contiene 0 errores de emparejamiento. En determinadas modalidades, si la cadena antisentido del agente de ARNi contiene errores de emparejamiento en la secuencia diana, el error de emparejamiento puede restringirse opcionalmente para estar dentro de los últimos 5 nucleótidos del extremo 5' o 3' de la región de complementariedad. Por ejemplo, en tales modalidades, para un agente de ARNi de 23 nucleótidos, la cadena que es complementaria a una región de un gen diana asociado al trastorno metabólico, generalmente no contiene ningún error de emparejamiento dentro de los 13 nucleótidos centrales. Los métodos descritos en la presente descripción o los métodos conocidos en la técnica pueden usarse para determinar si un agente de ARNi que contiene un error de emparejamiento con una secuencia diana es efectivo para inhibir la expresión de un gen diana. Es importante la consideración de la eficacia de los agentes de ARNi con errores de emparejamiento en la inhibición de la expresión de un gen diana INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC, especialmente si se sabe que la región de complementariedad particular en un gen diana tiene variación de secuencia polimórfica dentro de la población.

El término "cadena de sentido" o "cadena pasajera" como se usa en la presente descripción, se refiere a la cadena de un ARNi que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la cadena antisentido como se define en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “sustancialmente todos los nucleótidos se modifican” se modifican en gran medida pero no completamente y pueden incluir no más de 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos no modificados.

Como se usa en la presente descripción, el término “región de escisión” se refiere a una región que se ubica inmediatamente adyacente al sitio de escisión. El sitio de escisión es el sitio en la diana en el que ocurre la escisión. En algunas modalidades, la región de escisión comprende tres bases en cada extremo del sitio de escisión, e inmediatamente adyacente a este. En algunas modalidades, la región de escisión comprende dos bases en cada extremo del sitio de escisión, e inmediatamente adyacente a este. En algunas modalidades, el sitio de escisión se produce específicamente en el sitio unido por los nucleótidos 10 y 11 de la cadena antisentido, y la región de escisión comprende los nucleótidos 11, 12 y 13.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique de otra manera, el término “complementario”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación con una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse y formar una estructura dúplex en determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como entenderá el experto en la técnica. Tales condiciones pueden ser, por ejemplo, condiciones estrictas, donde las condiciones estrictas pueden incluir: 400 mM de NaCl, 40 mM de PIPES pH 6,4, 1 mM de EDTA, 50 °C o 70 °C durante 12-16 horas seguido de lavado (ver, por ejemplo, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Pueden aplicarse otras afecciones, como afecciones fisiológicamente relevantes que se pueden encontrar dentro de un organismo. El experto en la técnica será capaz de determinar el conjunto de condiciones más apropiado para una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la aplicación final de los nucleótidos hibridados.

Las secuencias complementarias dentro de un ARNi, por ejemplo, dentro de un ARNbc como se describe en la presente descripción, incluyen el emparejamiento de bases del oligonucleótido o polinucleótido que comprende una primera secuencia de nucleótidos a un oligonucleótido o polinucleótido que comprende una segunda secuencia de nucleótidos a lo largo de toda la longitud de una o ambas secuencias de nucleótidos. Tales secuencias pueden denominarse "totalmente complementarias" entre sí en la presente descripción. Sin embargo, cuando se hace referencia a una primera secuencia como "sustancialmente complementaria" con respecto a una segunda secuencia en la presente descripción, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar uno o más, pero generalmente no más de 5, 4, 3, o 2 pares de bases con errores de emparejamiento tras la hibridación para un dúplex de hasta 30 pares de bases, mientras se mantiene la capacidad de hibridar en las condiciones más relevantes a su aplicación final, *p. ej.*, inhibición de la expresión génica, *in vitro* o *in vivo*. Sin embargo, cuando dos oligonucleótidos se diseñan para formar, tras la hibridación, uno o más extremos salientes monocatenarios, tales extremos salientes no se considerarán como errores de emparejamiento con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNbc que comprende un oligonucleótido 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido 23 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementario al oligonucleótido más corto, todavía puede denominarse "completamente complementario" para los propósitos descritos en la presente descripción.

Las secuencias "complementarias", como se usan en la presente descripción, también pueden incluir, o formarse completamente a partir de, pares de bases que no son de Watson-Crick o pares de bases formados a partir de nucleótidos no naturales y modificados, en la medida en que se cumplan los requisitos anteriores con respecto a su capacidad de

hibridación. Tales pares de bases que no son Watson-Crick incluyen, de modo no taxativo, emparejamiento de bases G:U Wobble o Hoogsteen.

Los términos “complementaria”, “completamente complementaria” y “sustancialmente complementaria” en la presente descripción pueden usarse con respecto al emparejamiento de bases entre la cadena de sentido y la cadena antisentido de un ARNbc, o entre dos oligonucleótidos o polinucleótidos, tal como la cadena antisentido de un agente de ARN bicatenario y una secuencia diana, como se entenderá a partir del contexto de su uso.

Como se usa en la presente descripción, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario a al menos parte de” un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica un gen diana asociado a un trastorno metabólico). Por ejemplo, un polinucleótido es complementario a al menos una parte de un ARNm del gen diana asociado al trastorno metabólico si la secuencia es sustancialmente complementaria a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica un gen diana asociado al trastorno metabólico.

En consecuencia, en algunas modalidades, la cadena de polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son completamente complementarios a la secuencia de gen diana.

En algunas modalidades, los polinucleótidos de cadena antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia del gen diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:1, 3, 5, o 7 para INHBE, o un fragmento de SEQ ID NO: 1, 3, 5, o 7, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a un fragmento de una secuencia diana de INHBE y comprenden una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a un fragmento de la SEQ ID NO: 1 seleccionado del grupo de nucleótidos 400-422, 410-432, 518-540, 519-541, 640-662, 1430-1452, 1863-1885, o 1864-1886 de la SEQ ID NO: 1, tal como aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 % de complementariedad.

En otras modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia de INHBE diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 2-3, o un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 2-3, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En una modalidad, el agente de ARNi de la descripción incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es igual a una secuencia diana de INHBE, y en donde el polinucleótido de cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:2, 4, 6, u 8, o un fragmento de una cualquiera de las SEQ ID

NO:2, 4, 6, u 8, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es complementario a una secuencia de INHBE diana, y en donde el polinucleótido de la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 2-3, o un fragmento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 2-3, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de cualquiera de los dúplex AD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1706583.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1711744.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1706593.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1708473.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1706662.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1706761.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1707306.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1707639.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de dúplex AD-1707640.

En otras modalidades, los polinucleótidos de cadena antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia del gen diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, o 23, para ACVR1C, o un fragmento de las SEQ ID NO: 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, o 23, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia de ACVR1C diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 4-7, o un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 4-7, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En una modalidad, un agente de ARNi de la descripción incluye una cadena sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es lo mismo que una secuencia de ACVR1Cdiana, y en donde el polinucleótido de cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24, o un fragmento de cualquiera de la SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es complementario a una secuencia de ACVR1C diana, y en donde el polinucleótido de la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 4-7, o un fragmento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 4-7, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos de cadena antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia del gen diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:25, 27, 29, 31, 33, o 35, para PLIN1, o un fragmento de las SEQ ID NO: 25, 27, 29, 31, 33, o 35, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %,

90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia de PLIN1 diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 8-11, o un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 8-11, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementa ria.

En una modalidad, un agente de ARNi de la descripción incluye una cadena sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es lo mismo que una secuencia de PLIN1 diana, y en donde el polinucleótido de cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 26, 28, 30, 32, 34, o 36, o un fragmento de cualquiera de la SEQ ID NO: 26, 28, 30, 32, 34, o 36, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es complementario a una secuencia de PLIN1 diana, y en donde el polinucleótido de la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 8-11, o un fragmento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una

cualquiera de las Tablas 8-11, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos de cadena antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia del gen diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:37, 39, 41, 43, 45, o 47, para PDE3B, o un fragmento de las SEQ ID NO: 37, 39, 41, 43, 45, o 47, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia de PDE3B diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 12-15, o un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 12-15, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En una modalidad, un agente de ARNi de la descripción incluye una cadena sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es lo mismo que una secuencia de PDE3B diana, y en donde el polinucleótido de cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 38, 40, 42, 44, 46, o 48, o un fragmento de cualquiera de la SEQ

ID NO: 38, 40, 42, 44, 46, o 48, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es complementario a una secuencia de PDE3B diana, y en donde el polinucleótido de la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 12-15, o un fragmento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 12-15, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos de cadena antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia del gen diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO:49, 51, 53, o 55, para INHBC, o un fragmento de las SEQ ID NO: 49, 51, 53, o 55, tal como aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En otras modalidades, los polinucleótidos antisentido descritos en la presente descripción son sustancialmente complementarios a la secuencia de INHBC diana y comprenden una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 16-17, o un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido en cualquiera de las Tablas 16-17, tal como

aproximadamente 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En una modalidad, un agente de ARNi de la descripción incluye una cadena sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es lo mismo que una secuencia de INHBC diana, y en donde el polinucleótido de cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 50, 52, 54, o 56, o un fragmento de cualquiera de la SEQ ID NO: 50, 52, 54, o 56, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, un ARNi de la invención incluye una cadena de sentido que es sustancialmente complementaria a un polinucleótido antisentido que, a su vez, es complementario a una secuencia de INHBC diana, y en donde el polinucleótido de la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es al menos aproximadamente 80 % complementaria a lo largo de toda su longitud a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 16-17, o un fragmento de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido en una cualquiera de las Tablas 16-17, tal como aproximadamente 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria.

En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNi bicatenario es igual a o al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más pares de nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, la cadena antisentido de un agente de ARNi bicatenario es igual a o al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, la cadena sentido de un agente de ARNi bicatenario es igual a o al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, las cadenas sentido y antisentido del agente de ARNi bicatenario son cada una de independientemente 15 a 30 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, las cadenas sentido y antisentido del agente de ARNi bicatenario son cada una de independientemente 19 a 25 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, las cadenas sentido y antisentido del agente de ARNi bicatenario son cada una de independientemente 21 a 23 nucleótidos de longitud.

En una modalidad, la cadena sentido del agente de ARNi es de 21 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido es de 23 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas forman una región bicatenaria de 21 pares de bases consecutivos que tienen un extremo saliente monocatenario de 2 nucleótidos de largo en el extremo 3'.

En general, un “ARNi” incluye ribonucleótidos con modificaciones químicas. Tales modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, como se usa en una molécula de ARNbc, se abarcan por “ARNi” para los fines de esta descripción y reivindicaciones.

En determinadas modalidades de la presente descripción, la inclusión de un desoxinucleótido si está presente dentro de un agente de ARNi puede considerarse que constituye un nucleótido modificado.

En un aspecto de la invención, un agente para usar en los métodos y composiciones de la invención es una molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario que inhibe un ARNm diana a través de un mecanismo de inhibición antisentido. La molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario es complementaria a una secuencia dentro del

ARNm diana. Los oligonucleótidos antisentido monocatenarios pueden inhibir la traducción de manera estequiométrica mediante el emparejamiento de bases con el ARNm y obstruir físicamente la maquinaria de traducción, ver Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. La molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario puede tener aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud y tener una secuencia que es complementaria a una secuencia diana. Por ejemplo, la molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario puede comprender una secuencia que es al menos aproximadamente 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias antisentido descritas en la presente descripción.

La frase “contactar una célula con un ARNi”, tal como un ARNbc, como se usa en la presente descripción, incluye contactar una célula por cualquier medio posible. Contactar una célula con un ARNi incluye contactar una célula *in vitro* con el ARNi o contactar una célula *in vivo* con el ARNi. El contacto puede realizarse directa o indirectamente. Por lo tanto, por ejemplo, el ARNi puede ponerse en contacto físico con la célula por el individuo que realiza el método, o alternativamente, el ARNi puede ponerse en una situación que permitirá o hará que posteriormente entre en contacto con la célula.

El contacto con una célula *in vitro* puede realizarse, por ejemplo, incubando la célula con el ARNi. El contacto con una célula *in vivo* puede realizarse, por ejemplo, mediante la inyección del ARNi en el tejido o cerca de este donde se encuentra la célula, o mediante la inyección del ARNi en otra área, por ejemplo, el torrente sanguíneo o el espacio subcutáneo, de manera que el agente llegue subsecuentemente al tejido donde se encuentra la célula a la que se va a contactar. Por ejemplo, el ARNi puede contener o acoplarse a un ligando de direccionamiento, por ejemplo, GalNAc, que dirige el ARNi a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado. En otras modalidades, el agente de ARNi puede contener o acoplarse a una o más cadenas de hidrocarburos C22 y uno o más derivados de GalNAc. En otras modalidades, el

agente de ARNi contiene o se acopla a una o más cadenas de hidrocarburos C22 y no contiene y no se acopla a uno o más derivados de GalNAc. También son posibles combinaciones de métodos de contacto *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, una célula también puede ponerse en contacto *in vitro* con un agente de ARNi y subsecuentemente trasplantarse a un sujeto.

En determinadas modalidades, contactar una célula con un ARNi incluye "introducir" o "administrar el ARNi en la célula" facilitando o efectuando la captación o absorción en la célula. La absorción o captación de un ARNi puede ocurrir a través de la difusión sin ayuda o procesos celulares activos, o por agentes o dispositivos auxiliares. La introducción de un ARNi en una célula puede ser *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, para la introducción *in vivo*, el ARNi puede inyectarse en un sitio de tejido o administrarse de forma sistémica. La introducción *in vitro* en una célula incluye métodos conocidos en la técnica tales como electroporación y lipofección. Se describen enfoques adicionales en la presente descripción a continuación o se conocen en la técnica.

El término "nanopartícula lipídica" o "LNP" es una vesícula que comprende una capa lipídica que encapsula una molécula farmacéuticamente activa, tal como una molécula de ácido nucleico, por ejemplo, un ARNi o un plásmido a partir del cual se transcribe un ARNi. Las LNP se describen en, por ejemplo, las patentes de EE. UU. núms. 6,858,225, 6,815,432, 8,158,601, y 8,058,069, cuyos contenidos totales se incorporan en la presente como referencia.

Como se usa en la presente descripción, un "sujeto" es un animal, tal como un mamífero, que incluye un primate (tal como un humano, un primate no humano, por ejemplo, un mono y un chimpancé), un no primate (tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una cabra, un conejo, una oveja, un hámster, un cobayo, un gato, un perro, una rata o un ratón), o un ave que expresa el gen diana de manera endógena o heteróloga. En una modalidad, el sujeto es un humano, tal como un ser humano que se está tratando o evaluando por una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción de la expresión del gen diana asociado al

trastorno metabólico; un ser humano en riesgo por una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción de la expresión del gen diana asociado al trastorno metabólico; un ser humano que tiene una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción de la expresión del gen diana asociado al trastorno metabólico; o un ser humano que se está tratando por una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción de la expresión del gen diana asociado al trastorno metabólico como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto es un humano femenino. En otras modalidades, el sujeto es un humano masculino. En una modalidad, el sujeto es un sujeto adulto. En otra modalidad, el sujeto es un sujeto pediátrico.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a un resultado beneficioso o deseado, tal como reducir al menos un signo o síntoma de un trastorno metabólico en un sujeto. El tratamiento también incluye una reducción de uno o más signos o síntomas asociados con la expresión del gen diana asociado al trastorno metabólico no deseado; la disminución del alcance de la activación o estabilización del gen diana asociado al trastorno metabólico no deseado; mejora o paliación de la activación o estabilización del gen diana asociado al trastorno metabólico no deseado. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia prevista en ausencia de tratamiento.

El término “inferior” en el contexto del nivel de un gen diana asociado al trastorno metabólico en un sujeto o un marcador o síntoma de enfermedad se refiere a una disminución estadísticamente significativa en dicho nivel. La disminución puede ser, por ejemplo, al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o más. En determinadas modalidades, una disminución es al menos 20 %. En determinadas modalidades, la disminución es de al menos 50 % en un marcador de enfermedad, *por ejemplo*, el nivel de expresión génica o de proteína. “Inferior” en el contexto

del nivel de un gen diana asociado al trastorno metabólico en un sujeto es una disminución a un nivel aceptado como dentro del intervalo normal para un individuo sin tal trastorno. En determinadas modalidades, “inferior” es la disminución en la diferencia entre el nivel de un marcador o síntoma para un sujeto que padece de una enfermedad y un nivel aceptado dentro del intervalo de lo normal para un individuo. El término “inferior” también puede usarse en asociación con la normalización de un síntoma de una enfermedad o afección, es decir, disminuyendo la diferencia entre un nivel en un sujeto que padece un trastorno metabólico hacia un nivel en un sujeto normal que no padece un trastorno metabólico. Como se usa en la presente descripción, si una enfermedad se asocia con un valor elevado para un síntoma, “normal” se considera que es el límite superior de la normalidad. Si una enfermedad se asocia con una disminución del valor de un síntoma, se considera que “normal” es el límite inferior de la normalidad.

Como se usa en la presente descripción, “prevención” o “prevenir”, cuando se usa en referencia a una enfermedad, trastorno, o afección de esta, que puede tratarse o mejorarse mediante una reducción en la expresión de un gen diana asociado al trastorno metabólico, se refiere a una reducción en la probabilidad de que un sujeto desarrolle un síntoma asociado con tal enfermedad, trastorno, o afección, p. ej., un síntoma de un trastorno metabólico, p. ej., diabetes. El no desarrollar una enfermedad, trastorno o afección, o la reducción en el desarrollo de un síntoma asociado con dicha enfermedad, trastorno o afección (p. ej., en al menos aproximadamente 10 % en una escala clínicamente aceptada para esa enfermedad o trastorno), o la exhibición de síntomas tardíos (p. ej., por días, semanas, meses o años) se considera una prevención eficaz.

El tratamiento y los métodos profilácticos de la invención son útiles para tratar cualquier enfermedad o trastorno que es causado por, o se asocia con la expresión génica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o la producción proteica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, y/o

INHBC e incluye una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de una disminución en la expresión génica, replicación, o actividad proteica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, y/o INHBC tal como un trastorno metabólico. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

Un “trastorno metabólico” es un trastorno que interrumpe el metabolismo normal, el proceso de convertir los alimentos en energía a nivel celular. Las enfermedades metabólicas afectan la capacidad de la célula para realizar reacciones bioquímicas críticas que implican el procesamiento o transporte de proteínas (aminoácidos), carbohidratos (azúcares y almidones) o lípidos (ácidos grasos).

Por ejemplo, los trastornos metabólicos pueden asociarse con una distribución de la grasa corporal caracterizada por una mayor acumulación de grasa alrededor de la cintura (como mayor grasa abdominal o mayor circunferencia de la cintura) y/o una menor acumulación de grasa alrededor de la cadera (como grasa gluteofemoral o menor circunferencia de la cadera), lo que da como resultado una mayor relación cintura-cadera (WHR) y un mayor riesgo cardiometabólico independiente del índice de masa corporal (IMC).

Los ejemplos no limitantes de enfermedades metabólicas incluyen trastornos de carbohidratos, p. ej., diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa, trastornos de almacenamiento de glucógeno, trastornos congénitos de la glucosilación, resistencia a la insulina, insuficiencia de insulina, hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), metabolismo anómalo del glucógeno; trastornos del metabolismo de los aminoácidos, p. ej., enfermedad de la orina con jarabe de arce (MSUD), u homocistinuria; trastorno del metabolismo del ácido orgánico, p. ej., aciduria metilmalónica, aciduria 3-metilglutacónica - síndrome de Barth, aciduria glutárica o aciduria 2-hidroxiglutárica – formas D y L; trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, p. ej., deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa (MCAD) de cadena media,

deficiencia de 3-hydroxyacyl-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD); trastornos del metabolismo lipídico, p. ej., gangliosidosis GM1, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Krabbe, mucolipidosis, o mucopolisacaridosis; trastornos de distribución y/o almacenamiento de lípidos, p. ej., lipodistrofia, trastornos mitocondriales, p. ej., miocardiopatías mitocondriales; enfermedad de Leigh; encefalopatía mitocondrial, lactoacidosis, y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS); epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF). neuropatía, ataxia, y retinitis pigmentaria (NARP); síndrome de Barth; trastornos peroxisomales, p. ej., síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal), adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X o enfermedad de Refsum.

En determinadas modalidades, trastornos metabólicos están asociados con la distribución de la grasa corporal e incluyen, pero no se limitan al síndrome metabólico, diabetes tipo 2, hiperlipidemia o dislipidemia (niveles circulantes altos o alterados de colesterol de lipoproteína colesterol de baja densidad (LDL-C); triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), apolipoproteína B u otras fracciones lipídicas), obesidad (particularmente obesidad abdominal), lipodistrofia (como la incapacidad de depositar grasa en depósitos adiposos a nivel regional (lipodistrofia parcial) o en todo el cuerpo (lipoatrofia)); resistencia a la insulina o niveles de insulina más altos o alterados en ayunas o durante un desafío metabólico, depósito de grasa hepática o enfermedad de hígado graso y sus complicaciones (tales como, por ejemplo, cirrosis, fibrosis, o inflamación del hígado), esteatohepatitis no alcohólica, otros tipos de inflamación hepática, niveles de enzimas hepáticas más altos, elevados o alterados u otros marcadores de daño hepático; inflamación o deposición de grasa en el hígado, presión arterial más alta y/o hipertensión, aumento del azúcar en sangre o de la glucosa o de la hiperglucemia; síndrome metabólico, enfermedad de

las arterias coronarias, y otras afecciones ateroscleróticas, y las complicaciones de cada una de las afecciones antes mencionadas.

En una modalidad, un trastorno metabólico es el síndrome metabólico. El término "síndrome metabólico", tal como se usa en la presente descripción, es un trastorno que incluye un grupo de componentes que reflejan la sobrenutrición, estilos de vida sedentarios, factores genéticos, aumento de la edad, y el exceso de adiposidad resultante. El síndrome metabólico incluye el agrupamiento de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia y presión arterial elevada, y se asocia con otras enfermedades concomitantes que incluyen el estado protrombótico, el estado proinflamatorio, la enfermedad de hígado graso no alcohólico y los trastornos reproductivos. La prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado a proporciones epidémicas no solo en los Estados Unidos y el resto del mundo urbanizado, sino también en las naciones en desarrollo. El síndrome metabólico se asocia con una duplicación aproximada del riesgo de enfermedad cardiovascular y un riesgo 5 veces mayor de diabetes mellitus tipo 2 incidente.

La adiposidad abdominal (p. ej., una gran circunferencia de la cintura (relación cintura-cadera alta)), la presión arterial alta, la resistencia a la insulina y la dislipidemia son centrales para el síndrome metabólico y sus componentes individuales (p. ej., obesidad central, glucemia en ayunas (FBG)/prediabetes/diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión).

En una modalidad, un trastorno metabólico es un trastorno de carbohidratos. En una modalidad, el trastorno de los carbohidratos es la diabetes.

Como se usa en la presente descripción, el término "diabetes" se refiere a un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por niveles altos de azúcar en sangre (glucosa) que resultan de defectos en la acción o secreción de insulina, o ambos. Hay dos tipos más frecuentes de diabetes, a saber, la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2, que resultan de la

incapacidad del cuerpo para regular la insulina. La insulina es una hormona liberada por el páncreas en respuesta al aumento de los niveles de azúcar en sangre (glucosa) en la sangre.

El término “diabetes tipo I”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas produce muy poca insulina para regular los niveles de azúcar en sangre adecuadamente. La diabetes tipo I también se conoce como diabetes mellitus insulinodependiente, IDDM y diabetes de aparición juvenil. Las personas con diabetes tipo I (diabetes insulinodependiente) producen poca o nada de insulina. Aunque aproximadamente el 6 por ciento de la población de los Estados Unidos tiene algún tipo de diabetes, solo alrededor del 10 por ciento de todos los diabéticos tienen trastorno de tipo I. La mayoría de las personas con diabetes tipo I desarrollaron el trastorno antes de los 30 años. La diabetes tipo 1 representa el resultado de una destrucción autoinmunitaria progresiva de las células β pancreáticas con posterior deficiencia de insulina. Más del 90 por ciento de las células productoras de insulina (células beta) del páncreas se destruyen permanentemente. La deficiencia de insulina resultante es grave y, para sobrevivir, una persona con diabetes tipo I debe inyectarse insulina con regularidad.

En la diabetes tipo II (también conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente, NDDM), el páncreas continúa fabricando insulina, a veces incluso a niveles más altos de lo normal. Sin embargo, el cuerpo desarrolla resistencia a sus efectos, lo que resulta en una deficiencia relativa de insulina. La diabetes tipo II puede ocurrir en niños y adolescentes, pero generalmente comienza después de los 30 años y se vuelve progresivamente más frecuente con la edad: alrededor del 15 % de las personas mayores de 70 años tienen diabetes tipo II. La obesidad es un factor de riesgo para la diabetes tipo II, y entre el 80 y el 90 por ciento de las personas con este trastorno son obesas.

En algunas modalidades, la diabetes incluye prediabetes. “Prediabetes” se refiere a una o más afecciones diabéticas tempranas, que incluyen deterioro de la utilización de la glucosa,

niveles de glucosa en ayunas anormales o alterados, deterioro de la tolerancia a la glucosa, deterioro de la sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina. La prediabetes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Se ha puesto mucho énfasis en el desarrollo de intervenciones terapéuticas que prevengan el desarrollo de la diabetes tipo 2 al tratar eficazmente la prediabetes.

La diabetes puede diagnosticarse mediante la administración de una prueba de tolerancia a la glucosa. Clínicamente, la diabetes a menudo se divide en varias categorías básicas. Los ejemplos principales de estas categorías incluyen diabetes mellitus autoinmunitaria, diabetes mellitus no insulinodependiente (NDDM de tipo 1), diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM de tipo 2), diabetes mellitus no autoinmunitaria, diabetes mellitus no insulinodependiente (NIDDM de tipo 2) y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY). Otra categoría, a menudo denominada secundaria, se refiere a la diabetes causada por alguna afección identificable que causa o permite el desarrollo de un síndrome diabético. Algunos ejemplos de categorías secundarias incluyen diabetes causada por enfermedad pancreática, anomalías hormonales, diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas, diabetes causada por anomalías en los receptores de insulina, diabetes asociada con síndromes genéticos y diabetes de otras causas (véase*, por ejemplo*, Harrison's (1996) 14a ed., New York, McGraw-Hill).

En una modalidad, un trastorno metabólico es un trastorno del metabolismo lipídico. Como se usa en la presente descripción, un "trastorno del metabolismo lipídico" se refiere a cualquier trastorno asociado con o causado por una alteración en el metabolismo lipídico. Este término también incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección que pueda conducir a hiperlipidemia, o afección caracterizada por un aumento anormal de los niveles de cualquiera o todos los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Este término se refiere a un trastorno

hereditario, tal como hipertrigliceridemia familiar, lipodistrofia parcial familiar tipo 1 (FPLD1, por sus siglas en inglés), o un trastorno inducido o adquirido, tal como un trastorno inducido o adquirido como resultado de una enfermedad, trastorno o afección (p. ej., insuficiencia renal), una dieta, o la ingesta de determinados fármacos (p. ej., como resultado de una terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) usada para tratar, p. ej., el SIDA o el VIH). Este término también se refiere a un trastorno de distribución/almacenamiento de grasa, p. ej., lipodistrofia.

Ejemplos adicionales de trastornos del metabolismo lipídico incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, dislipidemia, hipertrigliceridemia (incluida la hipertrigliceridemia inducida por fármacos, hipertrigliceridemia inducida por diuréticos, hipertrigliceridemia inducida por alcohol, hipertrigliceridemia inducida por el agente bloqueador β-adrenérgico, hipertrigliceridemia inducida por estrógenos, hipertrigliceridemia inducida por glucocorticoides, hipertrigliceridemia inducida por retinoides, hipertrigliceridemia inducida por cimetidina, e hipertrigliceridemia familiar), pancreatitis aguda asociada con hipertrigliceridemia, síndrome de quilomicrones, quilomicronemia familiar, deficiencia o resistencia de Apo-E, deficiencia de LPL o hipoactividad, hiperlipidemia (incluida la hiperlipidemia familiar combinada), hipercolesterolemia, lipodistrofia, gota asociada con hipercolesterolemia, xantomatosis (depósitos de colesterol subcutáneos), hiperlipidemia con deficiencia heterogénea de LPL, hiperlipidemia con LDL elevada y deficiencia heterogénea de LPL, enfermedad del hígado graso, o estetohepatitis no alcohólica (NASH).

Las enfermedades cardiovasculares también se consideran “trastornos metabólicos”, como se define en la presente descripción. Estas enfermedades pueden incluir enfermedad de las arterias coronarias (también denominada enfermedad cardíaca isquémica), hipertensión. inflamación asociada con la enfermedad de las arterias coronarias, reestenosis, enfermedades vasculares periféricas y accidente cerebrovascular.

Las enfermedades renales también se consideran “trastornos metabólicos”, como se define en la presente descripción. Dichas enfermedades pueden incluir enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, enfermedad renal diabética o gota.

Los trastornos relacionados con el peso corporal también se consideran “trastornos metabólicos”, como se define en la presente descripción. Dichos trastornos pueden incluir obesidad, estados hipometabólicos, hipotiroidismo, uremia y otras afecciones asociadas con el aumento de peso (incluido el aumento rápido de peso), pérdida de peso, mantenimiento de la pérdida de peso, o riesgo de volver a subir de peso después de la pérdida de peso.

Los trastornos del azúcar en sangre se consideran además “trastornos metabóolicos”, como se define en la presente descripción. Estos trastornos pueden incluir diabetes, hipertensión y síndrome de ovario poliquístico relacionado con la resistencia a la insulina. Otros trastornos ilustrativos de trastornos metabólicos también pueden incluir trasplante renal, síndrome nefrótico, síndrome de Cushing, acromegalia, lupus eritematoso sistémico, disglobulinemia, lipodistrofia, glucogenosis tipo I, y enfermedad de Addison.

En una modalidad, un trastorno metabólico es hipertensión primaria. La “hipertensión primaria” es el resultado de causas ambientales o genéticas (*p. ej.,* no es resultado de una causa médica subyacente evidente).

En una modalidad, un trastorno metabólico es la hipertensión secundaria. La “hipertensión secundaria” tiene un trastorno subyacente identificable que puede ser de múltiples etiologías, que incluye causas renales, vasculares y endocrinas, *p. ej.,* enfermedad del parénquima renal (*p. ej.,* riñones poliquísticos, enfermedad glomerular o intersticial), enfermedad vascular renal (*p. ej.,* estenosis de la arteria renal, displasia fibromuscular), trastornos endocrinos (*p. ej.,* exceso de adrenocorticoesteroides o mineralocorticoesteroides, feocromocitoma, hipertiroidismo o hipotiroidismo, exceso de la hormona del crecimiento, hiperparatiroidismo), coartación de la aorta, o el uso de anticonceptivos orales.

En una modalidad, un trastorno metabólico es hipertensión resistente. La “hipertensión resistente” es la presión arterial que permanece por encima del objetivo (*p. ej.,* por encima de 130 mm Hg sistólica o por encima de 90 diastólica) a pesar del uso concomitante de tres antihipertensivos de diferentes clases, uno de los cuales es un diurético tiazídico. También se considera que los sujetos cuya presión arterial está controlada con cuatro o más medicamentos tienen hipertensión resistente.

Enfermedades o afecciones adicionales relacionadas con trastornos metabólicos que serían evidentes para el experto en la técnica y están dentro del alcance de esta descripción.

La "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente descripción, pretende incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno metabólico, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad (*por ejemplo*, al disminuir, mejorar o mantener la enfermedad existente o uno o más síntomas de la enfermedad). La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar en dependencia del agente de ARNi, cómo se administra el agente, la enfermedad y su gravedad y la historia, edad, peso, antecedentes familiares, composición genética, los tipos de tratamientos anteriores o simultáneos, si los hubiera, y otras características individuales del sujeto a tratar.

La “cantidad profilácticamente efectiva”, como se usa en la presente descripción, pretende incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno metabólico, es suficiente para prevenir o mejorar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. La mejoría de la enfermedad incluye enlentecer el curso de la enfermedad o reducir la gravedad de la enfermedad en desarrollo posterior. La “cantidad profilácticamente efectiva” puede variar en función del agente de ARNi, cómo se administra el agente, el grado de riesgo de la enfermedad, y la historia, edad, peso, antecedentes familiares, composición genética, los tipos de tratamientos previos o simultáneos, si los hubiera, y otras características individuales del paciente a tratar.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad profilácticamente efectiva” también incluye una cantidad de un agente de ARNi que produce algún efecto deseado en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. El ARNi empleado en los métodos de la presente invención puede administrarse en una cantidad suficiente para producir una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente descripción para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de sujetos humanos y sujetos animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

La frase “portador farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente descripción se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, auxiliar de fabricación (por ejemplo, lubricante, magnesio de talco, estearato de calcio o zinc, o ácido estérico), o material de encapsulación de disolvente, involucrado en llevar o transportar el compuesto del sujeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el sujeto que se está tratando. Tales portadores se conocen en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen portadores para la administración por inyección.

El término “muestra”, como se usa en la presente descripción, incluye una recolección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, así como también fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Los ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, líquido cefalorraquídeo, fluidos oculares, linfa, orina, saliva, y similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones

localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivarse de órganos particulares, partes de órganos, o fluidos o células dentro de esos órganos. En determinadas modalidades, las muestras pueden derivarse del hígado (por ejemplo, hígado completo o determinados segmentos del hígado o determinados tipos de células en el hígado, tales como, por ejemplo, hepatocitos). En algunas modalidades, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a la orina obtenida del sujeto. Una “muestra derivada de un sujeto” puede referirse a sangre o suero derivado de la sangre o plasma del sujeto.

II. ARNi de la invención

La presente invención proporciona ARNi que inhiben la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC. En determinadas modalidades, el ARNi incluye moléculas de ácido ribonucleico bicatenarias (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico en una célula (p. ej., un adipocito y/o un hepatocito), como una célula dentro de un sujeto, p. ej., un mamífero, como un ser humano susceptible a desarrollar un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de los carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal. El agente de ARNibc incluye una cadena antisentido que tiene una región de complementariedad que es complementaria a al menos una parte de un ARNm que se forma en la expresión de un gen diana asociado al trastorno metabólico. La región de complementariedad es de aproximadamente 19-30 nucleótidos de longitud (por ejemplo, aproximadamente 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, o 19 nucleótidos de longitud).

Al entrar en contacto con una célula que expresa el gen diana, el ARNi inhibe la expresión del gen diana (por ejemplo, un gen NHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC de

humano, primate, no primate o rata) por al menos aproximadamente 50 % como se analiza, por ejemplo, mediante un método basado en PCR o ADN ramificado (ADNr), o mediante un método basado en proteínas, tal como mediante el análisis inmunofluorescente, usando, por ejemplo, las técnicas de inmunofluorescencia o citometría de flujo. En algunas modalidades, la inhibición de la expresión se determina mediante el método de qPCR proporcionado en los ejemplos en la presente descripción con el ARNip, por ejemplo, a una concentración de 10 nM, en una estirpe celular del organismo adecuado proporcionada en este. En determinadas modalidades, la inhibición de la expresión *in vivo* se determina mediante la inactivación del gen humano en un roedor que expresa el gen humano, por ejemplo, un ratón o un ratón infectado con AAV que expresa el gen diana humano, por ejemplo, cuando se administra como dosis única, por ejemplo, a 3 mg/kg en el nadir de la expresión de ARN.

Un ARNbc incluye dos cadenas de ARN que son complementarias y se hibridan para formar una estructura dúplex en condiciones en las que se usará el ARNbc. Una cadena de un ARNbc (la cadena antisentido) incluye una región de complementariedad que es sustancialmente complementaria , y generalmente totalmente complementaria, a una secuencia diana . La secuencia diana puede derivarse de la secuencia de un ARNm que se forma durante la expresión de un gen INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC. La otra cadena (la cadena de sentido) incluye una región que es complementaria a la cadena antisentido, de manera que las dos cadenas se hibridan y forman una estructura dúplex cuando se combinan en condiciones adecuadas. Como se describe en la presente descripción y como se conoce en la técnica, las secuencias complementarias de un ARNbc también pueden contenerse como regiones autocomplementarias de una única molécula de ácido nucleico, en lugar de estar en oligonucleótidos separados.

Generalmente, la estructura dúplex es de 15 a 30 pares de bases de longitud, *por ejemplo,* 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18,

15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, o 21-22 pares de bases de longitud. En determinadas modalidades, la estructura dúplex tiene de 18 a 25 pares de bases de longitud, *por ejemplo*, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-25, 21-24, 21-23, 21-22, 22-25, 22-24, 22-23, 23-25,23-24 o 24-25 pares de bases de longitud, por ejemplo, 19-21 pares de bases de longitud. Los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes mencionados anteriormente también se contemplan como parte de la descripción.

De manera similar, la región de complementariedad a la secuencia diana es de 15 a 30 nucleótidos de longitud, *por ejemplo,* 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, , 21-23 o 21-22 nucleótidos de longitud, por ejemplo 19-23 nucleótidos de longitud o 21-23 nucleótidos de longitud. Los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes mencionados anteriormente también se contemplan como parte de la descripción.

En algunas modalidades, la estructura dúplex es de 19 a 30 pares de bases de longitud. De manera similar, la región de complementariedad a la secuencia diana es de 19 a 30 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, el ARNbc es de aproximadamente 19 a aproximadamente 23 nucleótidos de longitud, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud. En general, el ARNbc es lo suficientemente largo como para servir como sustrato

para la enzima Dicer. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que los ARNbc más largos que aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud pueden servir como sustratos para Dicer. Como el experto en la práctica habitual también reconocerá, la región de un ARN dirigido a la escisión con mayor frecuencia será parte de una molécula de ARN más grande, a menudo una molécula de ARNm. Donde sea relevante, una "parte" de una diana de ARNm es una secuencia contigua de una diana de ARNm de longitud suficiente para permitir que sea un sustrato para la escisión dirigida por ARNi (es decir, la escisión a través de una vía de RISC).

Un experto en la técnica también reconocerá que la región dúplex es una porción funcional primaria de un ARNbc, por ejemplo, una región dúplex de aproximadamente 19 a aproximadamente 30 pares de bases, por ejemplo, aproximadamente 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24,o 21-23, o 21-22 pares de bases. Por lo tanto, en una modalidad, en la medida en que se procesa a un dúplex funcional, de *por ejemplo*, 15-30 pares de bases, que se dirige a un ARN deseado para la escisión, una molécula de ARN o complejo de moléculas de ARN que tienen una región dúplex mayor que 30 pares de bases es un ARNbc. Por lo tanto, un experto en la técnica reconocerá que en una modalidad, un ARNmi es un ARNbc. En otra modalidad, un ARNbc no es un ARNmi de origen natural. En otra modalidad, un agente de ARNi útil para dirigirse a la expresión génica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC no se genera en la célula diana mediante la escisión de un ARNbc más grande.

Un ARNbc como se describe en la presente descripción puede incluir además uno o más extremos salientes de nucleótidos monocatenarios, por ejemplo, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3, 1, 2, 3 o 4 nucleótidos. Los ARNbc que tienen al menos un extremo saliente de nucleótidos pueden tener propiedades inhibidoras superiores en relación con sus homólogos de extremo romo. Un extremo saliente de nucleótidos puede comprender o consistir en un análogo de

nucleótido/nucleósido, que incluye un desoxinucleótido/nucleósido. El extremo saliente puede estar en la cadena de sentido, la cadena antisentido, o cualquier combinación de estas. Además, los nucleótidos de un extremo saliente pueden estar presentes en el extremo 5', el extremo 3', o en ambos extremos de una cadena antisentido o de sentido de un ARNbc.

Un ARNbc puede sintetizarse mediante métodos estándar conocidos en la técnica. Los compuestos de ARNi bicatenario de la invención pueden prepararse mediante el uso de un procedimiento de dos etapas. Primero, las cadenas individuales de la molécula de ARN bicatenario se preparan por separado. Luego, las cadenas de los componentes se asocian. Las cadenas individuales del compuesto de ARNpi pueden prepararse mediante el uso de síntesis orgánica en fase de solución o fase sólida o ambas. La síntesis orgánica ofrece la ventaja de que las cadenas de oligonucleótidos que comprenden nucleótidos no naturales o modificados pueden prepararse fácilmente. De manera similar, los oligonucleótidos monocatenarios de la invención pueden prepararse usando síntesis orgánica en fase de solución o en fase sólida o ambas.

En un aspecto, un ARNbc de la invención incluye al menos dos secuencias de nucleótidos, una secuencia de sentido y una secuencia de antisentido. La cadena de sentido se selecciona del grupo de secuencias que se proporciona en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y la cadena antisentido correspondiente de la cadena de sentido se selecciona del grupo de secuencias de cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20. En este aspecto, una de las dos secuencias es complementaria a la otra de las dos secuencias, con una de las secuencias sustancialmente complementaria a una secuencia de un ARNm generado en la expresión de un gen diana asociado. Como tal, en este aspecto, un ARNbc incluirá dos oligonucleótidos, donde un oligonucleótido se describe como la cadena de sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20, y el segundo oligonucleótido se describe como la cadena de antisentido correspondiente de la cadena de sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

En determinadas modalidades, las secuencias sustancialmente complementarias del ARNbc están contenidas en oligonucleótidos separados. En otras modalidades, las secuencias sustancialmente complementarias del ARNbc están contenidas en un solo oligonucleótido.

En algunas modalidades, las cadenas de sentido y de antisentido se seleccionan de las cadenas de sentido y de antisentido de cualquiera de los dúplex AD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1706583.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1711744.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1706593.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1708473.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1706662.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1706761.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1707306.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1707639.

En algunas modalidades, la cadena sentido o de antisentido se selecciona de la cadena sentido o de antisentido del dúplex AD-1707640.

Se entenderá que, aunque las secuencias, por ejemplo, en la Tabla 2 no se describen como secuencias modificadas o conjugadas, el ARN del ARNi de la invención, por ejemplo, un ARNbc de la invención, puede comprender cualquiera de las secuencias establecidas en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 que no se modifican, no se conjugan, o se modifican o conjugan de manera diferente a las que se describen en estas. En otras palabras, la invención abarca el ARNbc de las Tablas 2-17, 19 y 20 que no se modifican, no se conjugan, se modifican o conjugan, como se describe en la presente descripción.

El experto en la técnica es consciente de que los ARNbc que tienen una estructura dúplex de aproximadamente 20 a 23 pares de bases, por ejemplo, 21 pares de bases se han aclamado como particularmente efectivos para inducir interferencia de ARN (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Sin embargo, otros han descubierto que estructuras dúplex de ARN más cortas o más largas también pueden ser efectivas (Chu y Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23:222-226). En las modalidades que se describieron anteriormente, en virtud de la naturaleza de las secuencias de oligonucleótidos que se proporcionan en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20, los ARNbc que se describen en la presente descripción pueden incluir al menos una cadena de una longitud mínima de 21 nucleótidos. Puede esperarse razonablemente que los dúplex más cortos que tienen una de las secuencias en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 menos solo unos pocos nucleótidos en uno o ambos extremos puedan ser de manera similar efectivos en comparación con los ARNbc que se describieron anteriormente. Por lo tanto, se contempla que los ARNbc que tienen una secuencia de al menos 19, 20, o más nucleótidos contiguos derivados de una cualquiera de las secuencias de una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20, y que difieren en su capacidad para inhibir la expresión de un gen INHBE por no más de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 % de inhibición de un ARNbc que comprende la secuencia completa estén dentro del alcance de la presente invención.

Además, los ARN proporcionados en las Tablas 2-17, 19 y 20 identifican un sitio en una transcripción de gen diana asociado al trastorno metabólico que es susceptible a la escisión mediada por RISC. Como tal, la presente invención presenta además los ARNi que se dirigen dentro de uno de estos sitios. Como se usa en la presente descripción, se dice que un ARNi se dirige dentro de un sitio particular de una transcripción de ARN si el ARNi promueve la escisión del transcrito en cualquier lugar dentro de ese sitio particular. Tal ARNi incluirá generalmente al menos aproximadamente 19 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias proporcionadas en una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 acopladas a secuencias de nucleótidos adicionales tomadas de la región contigua a la secuencia seleccionada en un gen diana asociado al trastorno metabólico.

III. Modificaciones para los agentes de ARNi de la invención

En determinadas modalidades, el ARN del ARNi de la invención, por ejemplo, un ARNbc, no está modificado, y no comprende, por ejemplo, modificaciones químicas o conjugaciones conocidas en la técnica y descritas en la presente descripción. En otras modalidades, el ARN de un ARNi de la invención, por ejemplo, un ARNbc, se modifica químicamente para potenciar la estabilidad u otras características beneficiosas. En determinadas modalidades de la invención, se modifican sustancialmente todos los nucleótidos de un ARNi de la invención. En otras modalidades de la invención, todos los nucleótidos de un ARNi o sustancialmente todos los nucleótidos de un ARNi se modifican, es decir, no más de 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos no modificados están presentes en una cadena del ARNi.

En algunas modalidades, los agentes de ARNbc de la invención comprenden al menos una modificación de ácido nucleico descrita en la presente descripción. Por ejemplo, al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace internucleósido modificado, nucleobase modificada, azúcar modificada, y cualquiera de sus combinaciones. Sin

limitaciones, dicha modificación puede estar presente en cualquier lugar del agente de ARNbc de la invención. Por ejemplo, la modificación puede estar presente en una de las moléculas de ARN.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la descripción comprenden una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena y no comprenden modificaciones químicas adicionales conocidas en la técnica y descritas en la presente descripción, en las posiciones restantes de las cadenas de sentido y antisentido.

En algunas modalidades, los agentes de ARNbc de la invención comprenden una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena, y comprenden al menos una modificación de ácido nucleico adicional descrita en la presente descripción. Por ejemplo, al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace internucleósido modificado, nucleobase modificada, azúcar modificada, y cualquiera de sus combinaciones. Sin limitaciones, dicha modificación puede estar presente en cualquier lugar del agente de ARNbc de la invención. Por ejemplo, la modificación puede estar presente en una de las moléculas de ARN.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la descripción comprenden uno o más ligandos de direccionamiento, p. ej., uno o más derivados de GalNAc, y no comprenden modificaciones químicas adicionales conocidas en la técnica y descritas en la presente descripción, en las posiciones restantes de las cadenas de sentido y antisentido.

En algunas modalidades, los agentes de ARNbc de la invención comprenden uno o más ligandos de direccionamiento, p. ej., uno o más derivados de GalNAc, y comprenden al menos una modificación de ácido nucleico adicional descrita en la presente descripción. Por ejemplo, al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace internucleósido modificado, nucleobase modificada, azúcar modificada, y cualquiera de sus combinaciones.

Sin limitaciones, dicha modificación puede estar presente en cualquier lugar del agente de ARNbc de la invención. Por ejemplo, la modificación puede estar presente en una de las moléculas de ARN.

Las modificaciones incluyen: por ejemplo, modificaciones de extremo, por ejemplo, modificaciones de extremo 5' (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos) o modificaciones de extremo 3' (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); modificaciones de bases, por ejemplo, remplazo con bases estabilizantes, bases desestabilizantes, o bases que se emparejan con un repertorio ampliado de pareja, eliminación de bases (nucleótidos abásicos), o bases conjugadas; modificaciones del azúcar (por ejemplo, en la posición 2' o la posición 4') o remplazo del azúcar; o modificaciones de la cadena principal, que incluye la modificación o sustitución de los enlaces de fosfodiéster. Los ejemplos específicos de agentes de ARNi útiles en las modalidades descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a los ARN que contienen estructuras principales modificadas o no hay enlaces internucleosídicos naturales. Los ARN que tienen estructuras principales modificadas incluyen, entre otros, los que no tienen un átomo de fósforo en la cadena principal. Para los fines de esta descripción, y como a veces se hace referencia en la técnica, los ARN modificados que no tienen un átomo de fósforo en su cadena principal internucleosídica también pueden considerarse oligonucleósidos. En algunas modalidades, un agente de ARNi modificado tendrá un átomo de fósforo en su cadena principal internucleosídica.

A. Modificaciones de la nucleobase

La porción de base de origen natural de un nucleósido es típicamente una base heterocíclica. Las dos clases más comunes de dichas bases heterocíclicas son las purinas y las pirimidinas. Para aquellos nucleósidos que incluyen un azúcar pentofuranosil, un grupo fosfato puede enlazarse al resto hidroxilo 2′, 3′ o 5′ del azúcar. En la formación de oligonucleótidos,

esos grupos fosfato unen covalentemente nucleósidos adyacentes entre sí para formar un compuesto polimérico lineal. Dentro de los oligonucleótidos, los grupos fosfato se refieren comúnmente a que forman la cadena principal de internucleósidos del oligonucleótido. El enlace natural o cadena principal del ARN y del ADN es un enlace fosfodiéster de 3′ a 5′.

Además de las nucleobases “no modificadas” o “naturales” tales como las nucleobases de purina adenina (A) y guanina (G), y las nucleobases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U), muchas nucleobases modificadas o miméticos de nucleobase conocidos por los expertos en la técnica son susceptibles con los compuestos descritos en la presente descripción. Las nucleobases naturales o no modificadas pueden modificarse o reemplazarse para proporcionar ARNi que tienen propiedades mejoradas. Por ejemplo, los oligonucleótidos resistentes a las nucleasas pueden prepararse con estas bases o con nucleobases naturales y sintéticas (p. ej., inosina, xantina, hipoxantina, nubularina, isoguanisina, o tubercidina) y una cualquiera de las modificaciones de oligómero descritas en la presente descripción. Alternativamente, pueden emplearse análogos sustituidos o modificados de cualquiera de las bases anteriores y “bases universales”. Cuando una base natural se reemplaza por una base no natural y/o universal, se dice que el nucleótido comprende una nucleobase modificada y/o una modificación de la nucleobase en la presente descripción. Las modificaciones de nucleobase y/o nucleobase modificadas también incluyen bases naturales, no naturales y universales, que comprenden porciones conjugadas, p. ej., un ligando descrito en la presente descripción. Las porciones conjugadas preferidas para la conjugación con nucleobases incluyen grupos amino catiónicos que pueden conjugarse a la nucleobase a través de un alquilo, alquenilo o un enlazador adecuados con un enlace amida.

Un compuesto oligomérico descrito en la presente puede incluir, además, modificaciones o sustituciones de nucleobases (con frecuencia denominadas en la técnica simplemente como “base”). Como se usa en la presente descripción, las nucleobases “no

modificadas” o “naturales” incluyen las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Las nucleobases modificadas ilustrativas incluyen, entre otras, otras nucleobases naturales y sintéticas, como la inosina, xantina, hipoxantina, nubularina, isoguanisina, tubercidina, 2-(halo)adenina, 2-(alquil)adenina, 2-(propil)adenina, 2-(amino)adenina, 2-(aminoalquill)adenina, 2-(aminopropil)adenina, 2-(metiltio)-N^6-(isopentenil)adenina, 6-(alquil)adenina, 6-(metil)adenina, 7-(desaza)adenina, 8-(alquenil)adenina, 8-(alquil)adenina, 8-(alquinil)adenina, 8-(amino)adenina, 8-(halo)adenina, 8-(hidroxil)adenina, 8-(tioalquil)adenina, 8-(tiol)adenina, N^6-(isopentil)adenina, N^6-(metil)adenina, N^6, N^6-(dimetil)adenina, 2-(alquil)guanina,2-(propil)guanina, 6-(alquil)guanina, 6-(metil)guanina, 7-(alquil)guanina, 7-(metil)guanina, 7-(desaza)guanina, 8-(alquil)guanina, 8-(alquenil)guanina, 8-(alquinil)guanina, 8-(amino)guanina, 8-(halo)guanina, 8-(hidroxil)guanina, 8-(tioalquil)guanina, 8-(tiol)guanina, N-(metil)guanina, 2-(tio)citosina, 3-(desaza)-5-(aza)citosina, 3-(alquil)citosina, 3-(metil)citosina, 5-(alquil)citosina, 5-(alquinil)citosina, 5-(halo)citosina, 5-(metil)citosina, 5-(propinil)citosina, 5-(propinil)citosina, 5-(trifluorometil)citosina, 6-(azo)citosina, N^4-(acetil)citosina, 3-(3-amino-3-carboxipropil)uracilo, 2-(tio)uracilo, 5-(metil)-2-(tio)uracilo, 5-(metilaminometil)-2-(tio)uracilo, 4-(tio)uracilo, 5-(metil)-4-(tio)uracilo, 5-(metilaminometil)-4-(tio)uracilo, 5-(metil)-2,4-(ditio)uracilo, 5-(metilaminometil)-2,4-(ditio)uracilo, 5-(2-aminopropil)uracilo, 5-(alquil)uracilo, 5-(alquinil)uracilo, 5-(alilamino)uracilo, 5-(aminoalil)uracilo, 5-(aminoalquil)uracilo, 5-(guanidiniumalquil)uracilo, 5-(1,3-diazol-1-alquil)uracilo, 5-(cianoalquil)uracilo, 5-(dialquilaminoalquil)uracilo, 5-(dimetilaminoalquil)uracilo, 5-(halo)uracilo, 5-(metoxi)uracilo, ácido uracil-5-oxiacético, 5-(metoxicarbonilmetil)-2-(tio)uracilo, 5-(metoxicarbonil-metil)uracilo, 5-(propinil)uracilo, 5-(propinil)uracilo, 5-(trifluorometil)uracilo, 6-(azo)uracilo, dihidrouracilo, N^3-(metil)uracilo, 5-uracilo (*i.e.,* pseudouracilo), 2-(tio)pseudouracil,4-(tio)pseudouracil,2,4-(ditio)psuedouracilo,5-(alquil)pseudouracilo, 5-(metil)pseudouracilo, 5-(alquil)-2-

(tio)pseudouracilo, 5-(metil)-2-(tio)pseudouracilo, 5-(alquil)-4-(tio)pseudouracilo, 5-(metil)-4-(tio)pseudouracilo, 5-(alquil)-2,4-(ditio)pseudouracilo, 5-(metil)-2,4-(ditio)pseudouracilo, pseudouracilo 1-sustituido, 2(tio)-pseudouracilo 1-sustituido, 4-(tio)pseudouracilo 1-sustituido, 2,4-(ditio)pseudouracilo 1-sustituido, 1-(aminocarboniletilenil)-pseudouracilo, 1-(aminocarboniletilenil)-2(tio)-pseudouracilo, 1-(aminocarboniletilenil)-4-(tio)pseudouracilo, 1-(aminocarboniletilenil)-2,4-(ditio)pseudouracilo, 1-(aminoalquilaminocarboniletilenil)-pseudouracilo, 1-(aminoalquilamino-carboniletilenil)-2(tio)-pseudouracilo, 1-(aminoalquilaminocarboniletilenil)-4-(tio)pseudouracilo, 1-(aminoalquilaminocarboniletilenil)-2,4-(ditio)pseudouracilo, 1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazin-1-il, 1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazin-1-il, 1,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazin-1-il, 1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazin-1-il, 1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazin-1-il 7-sustituido, 1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazin-1-il 7-sustituido, 1,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazin-1-il 7-sustituido, 1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazin-1-il 7-sustituido, 7-(aminoalquilhidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazin-1-il, 7-(aminoalquilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazin-1-il, 7-(aminoalquilhidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazin-1-il, 7-(aminoalquilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazin-1-il, 7-(guanidiniumalquilhidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fenoxazin-1-il, 7-(guanidiniumalquilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fenoxazin-1-il, 7-(guanidiniumalquil-hidroxi)-1,3-(diaza)-2-(oxo)-fentiazin-1-il, 7-(guanidiniumalquilhidroxi)-1-(aza)-2-(tio)-3-(aza)-fentiazin-1-il, 1,3,5-(triaza)-2,6-(dioxa)-naftaleno, inosina, xantina, hipoxantina, nubularina, tubercidina, isoguanisina, inosinil, 2-aza-inosinil, 7-desaza-inosinil, nitroimidazolil, nitropirazolil, nitrobenzimidazolil, nitroindazolil, aminoindolil, pirrolopirimidinil, 3-(metil)isocarbostirilil, 5-(metil)isocarbostirilil, 3-(metil)-7-(propinil)isocarbostirilil, 7-(aza)indolil, 6-(metil)-7-(aza)indolil, imidizopiridinil, 9-(metil)-imidizopiridinil, pirrolopirizinil, isocarbostirilil, 7-(propinil)isocarbostirilil, propinil-7-(aza)indolil, 2,4,5-(trimetil)fenil, 4-(metil)indolil, 4,6-(dimetil)indolil, fenil, naftalenil, antracenol, fenantracenil, pirenil, stilbenil, tetracenol, pentacenol, difluorotolil, 4-(fluoro)-6-(metil)benzimidazol, 4-(metil)benzimidazol, 6-(azo)timina, 2-piridinona, 5-nitroindol,

3-nitropirrolo, 6-(aza)pirimidina, 2-(amino)purina, 2,6-(diamino)purina, pirimidines 5-sustituidas, purinas N^2-sustituidas, purinas N^6-sustituidas, purinas O^6-sustituidas 1,2,4-triazoles, pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, 6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, *para*-sustituido-6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, *orto*-sustituido-6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, bis-*orto*-sustituido-6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, *para*-(aminoalquilhidroxi)- 6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, *orto*-(aminoalquilhidroxi)- 6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, bis-*orto*--(aminoalquilhidroxi)- 6-fenil-pirrolo-pirimidin-2-on-3-il, piridopirimidin-3-il, 2-oxo-7-amino-piridopirimidin-3-il, 2-oxo-piridopirimidin-3-il, o cualquier derivado de O-alquilado o N-alquilado de estos. Alternativamente, pueden emplearse análogos sustituidos o modificados de cualquiera de las bases anteriores y “bases universales”.

Como se usa en la presente descripción, una nucleobase universal es cualquier nucleobase que puede emparejarse con las cuatro nucleobases de origen natural sin afectar sustancialmente el comportamiento de fusión, reconocimiento por enzimas intracelulares o actividad del dúplex de ARNi. Algunas nucleobases universales ilustrativas incluyen, entre otras, 2,4-difluorotolueno, nitropirarolilo, nitroindolil, 8-aza-7-deazaadenina, 4-fluoro-6-metilbenzimidal, 4-metilbenzimidazle, 3-metil isocarbostirilil, 5-metil isocarbostirililo, 3-metil-7-propinil isocarbostirililo, 7-azaindolilo, 6-metil-7-azaindolil, imidizopiridinilo, 9-metil-imidizopiridinil, pirrolopirizinilo, isocarbostirilil, isocarbostilo de 7-propinilo, propinil-7-azaindolil, 2,4,5-trimetilfenilo, 4-metilinolil, 4,6-dimetilindolil, fenilo, naftalenilo, antracenilo, fenantracenilo, pirenilo, estilbenilo, tetracenilo, pentacenilo, y derivados estructurales de estos (véase por ejemplo, Loakes, 2001, *Nucleic Acids Research*, 29, 2437-2447).

Otras nucleobases incluyen las descritas en la patente de Estados Unidos núm. 3,687,808; aquellos divulgados en la Solicitud Internacional núm. PCT/US09/038425, presentada el 26 de marzo de 2009; aquellos descritos en Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, páginas 858-859, Kroschwitz, J. I., ed. John Wiley & Sons, 1990; los descritos por English *et al*., Angewandte Chemie, Edición Internacional, 1991, 30, 613; los

descritos en Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijin, P.Ed. Wiley-VCH, 2008, y aquellos descritos en Sanghvi, Y S., Capítulo 15, dsRNA Research and Applications, páginas 289-302, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. El contenido de todo lo anterior se incorpora en la presente descripción como referencia.

En determinadas modalidades, una nucleobase modificada es una nucleobase que es bastante similar en estructura a la nucleobase parental, tal como por ejemplo una purina 7-desaza, una citosina 5-metilo, o una pinza G. En determinadas modalidades, el mimético de nucleobase incluye estructuras más complicadas, tales como, por ejemplo, un mimético de nucleobase de fenoxazina tricíclico. Los métodos para la preparación de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente son conocidos por los expertos en la técnica.

B. Modificaciones del azúcar

El agente de ARNbc de las invenciones proporcionadas en la presente descripción puede comprender uno o más monómeros (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más), que incluyen un nucleósido o nucleótido, que tiene un resto de azúcar modificada. Por ejemplo, el anillo de azúcar de furanosilo de un nucleósido puede modificarse de varias maneras que incluyen, entre otras, la adición de un grupo sustituyente, la unión de dos átomos de anillo no gémino para formar un ácido nucleico bloqueado o ácido nucleico bicíclico. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más) monómeros que son LNA.

En algunas modalidades de un ácido nucleico bloqueado, la posición 2′ de furnaosil se conecta a la posición 4’ por un enlazador seleccionado independientemente de $–[C(R1)(R2)]_n–$, $–[C(R1)(R2)]_n–O–$, $–[C(R1)(R2)]_n-N(R1)–$, $–[C(R1)(R2)]_n-N(R1)–O-$, $—[C(R1R2)]_n-O-N(R1)—$,

–C(R1)=C(R2)–O–, –C(R1)=N–, –C(R1)=N–O-, —C(═NR1)-, —C(═NR1)-O-, —C(═O)—, —C(═O)O—, —C(═S)—, —C(═S)O—, —C(═S)S—, —O—, —Si(R1)2-, —$S(═O)_x$- y —N(R1)-;

en donde:

x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada R1 y R2 es, de manera independiente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alquenilo C2-C12, alquenilo C2-C12 sustituido, alquinilo C2-C12, alquinilo C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, radical heterociclo, heterociclo radical sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C5-C7, radical alicíclico C5-C7 sustituido, halógeno, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3: COOJ1, acilo (C(═O)—H), acilo sustituido, CN, sulfonil (S(═O)2-J1), o sulfoxilo (S(═O)-J1); y

cada J1 y J2 es, independientemente, H, alquilo C1-C12, alquilo C1-C12 sustituido, alquenilo C2-C12, alquenilo C2-C12 sustituido, alquinilo C2-C12, alquinilo C2-C12 sustituido, arilo C5-C20, arilo C5-C20 sustituido, acilo (C(═O)—H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C1-C12, aminoalquilo C1-C12 sustituido o un grupo protector.

En algunas modalidades, cada uno de los enlazadores de los compuestos de LNA es, independientemente, —[C(R1)(R2)]n-, —[C(R1)(R2)]n-O—, —C(R1R2)-N(R1)-O— o —C(R1R2)-O—N(R1)-. En otra modalidad, cada uno de dichos enlazadores es, independientemente, 4′-CH_2-2′, 4′-$(CH_2)_2$-2′, 4′-$(CH_2)_3$-2′, 4′-CH_2-O-2′, 4′-$(CH_2)_2$-O-2′, 4′-CH_2-O—N(R1)-2′ y 4′-CH_2-N(R1)-O-2′- en donde cada R1 es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C1-C12.

Determinados LNA se han preparado y descrito en la literatura de patentes, así como en la literatura científica (Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1,998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97,

5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; WO 94/14226; WO 2005/021570; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Ejemplos de patentes emitidas en los EE. UU. y solicitudes publicadas que describen LNA incluyen, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núms. 7,053,207; 6,268,490; 6,770,748; 6,794,499; 7,034,133; y 6,525,191; y las publicaciones preliminares de los EE. UU. núm. 2004-0171570; 2004-0219565; 2004-0014959; 2003-0207841; 2004-0143114; y 20030082807.

En la presente descripción también se proporcionan LNA en los que el grupo 2′-hidroxilo del anillo de azúcar de ribosilo se une al átomo de carbono 4′ del anillo de azúcar, formando así un enlace metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) para formar el resto de azúcar bicíclica (revisado en Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8 1-7; y Orum et al., Curr. Opinión Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; ver también la patente de Estados Unidos núms. 6,268,490 y 6,670,461). El enlace puede ser un grupo metileno (—CH_2-) que une el átomo de oxígeno 2′ y el átomo de carbono 4′, para el cual el término LNA metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) se usa para el resto bicíclico; en el caso de un grupo etileno en esta posición, el término LNA etilenoxi (4′-CH_2CH_2-O-2′); se usa (Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456: Morita et al., Bioorganic Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2211-2226). Metileneoxi (4′-CH_2-O-2′) LNA y otros análogos bicíclicos del azúcar muestran estabilidades térmicas dúplex muy altas con ADN y ARN complementarios (Tm=+3 a +10 °C), estabilidad hacia la degradación exonucleolítica 3′ y buenas propiedades de solubilidad. Se han descrito oligonucleótidos antisentido potentes y no tóxicos que comprenden BNA (Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638).

Un isómero de LNA metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) que también se ha descrito es el LNA alfa-L-metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) que ha demostrado tener una estabilidad superior contra una 3′-exonucleasa. Los LNA alfa-L-metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) se incorporaron en quimeras y gápmeros

antisentido que mostraron una potente actividad antisentido (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

Se ha descrito la síntesis y preparación de los monómeros de LNA metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) adenina, citosina, guanina, 5-metil-citosina, timina y uracilo, junto con su oligomerización, y propiedades de reconocimiento de ácido nucleico (Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). Los BNA y su preparación también se describen en WO 98/39352 y WO 99/14226.

También se han preparado análogos de metilenoxi LNA (4′-CH_2-O-2′), fosforotioato-metilenoxi LNA (4′-CH_2-O-2′) y LNA 2′-tio (Kumar et al., Bioorg. Medicamentos Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). También se ha descrito la preparación de análogos de nucleósidos bloqueados que comprenden dúplex de oligodesoxirribonucleótidos como sustratos para polimerasas de ácido nucleico (Wengel et al., WO 99/14226). Además, la síntesis de 2′-amino-LNA, un nuevo análogo de oligonucleótidos de alta afinidad con restricciones de comformación, se ha descrito en la técnica (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Además, se han preparado 2′-Amino- y 2′-metilamino-LNA y se ha informado previamente la estabilidad térmica de sus dúplex con cadenas de ARN y ADN complementarias.

Los restos de azúcar modificadas son bien conocidos y pueden usarse para alterar, típicamente aumentar, la afinidad del compuesto antisentido por su diana y/o aumentar la resistencia a las nucleasas. Una lista representativa de azúcares modificados preferidos incluye, pero no se limita a, azúcares modificados bicíclicos, que incluyen LNA metilenoxi (4′-CH_2-O-2′) y ENA etilenoxi (puente 4′-$(CH_2)_2$-O-2′); azúcares sustituidos, especialmente 2′-azúcares sustituidos que tienen un 2′-F, 2′-OCH_3 o un grupo sustituyente 2′-$O(CH_2)_2$-OCH_3; y azúcares modificados 4′-tio. Los azúcares también pueden reemplazarse con grupos miméticos de azúcar, entre otros. Los métodos para las preparaciones de azúcares modificados son conocidos por los expertos en la técnica. Algunas patentes representativas y publicaciones que enseñan la preparación de tales azúcares modificados incluyen, entre otras, las patentes

estadounidenses núms. 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 5,792,747; 5,700,920; 6,531,584; y 6,600,032; y WO 2005/121371.

Los ejemplos de modificaciones del grupo “oxi”-2′ hidroxilo incluyen alcoxi o ariloxi (OR, p. ej., R = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, araquilo, heteroarilo o azúcar); polietilenglicoles (PEG), $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$, n =1-50; ácidos nucleicos “bloqueados” (LNA) en los que la parte de furanosa del nucleósido incluye un puente que conecta dos átomos de carbono en el anillo de furanosa, formando así un sistema de anillo bicíclico; O-AMINA u $O-(CH_2)_n$ AMINA (n = 1-10, AMINA = NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, etilendiamina o poliamino); y $O-CH_2CH_2(NCH_2CH_2NMe_2)_2$.

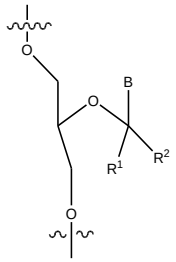
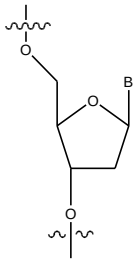
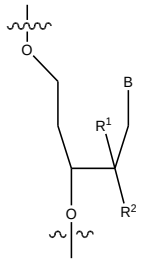
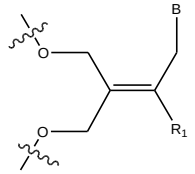
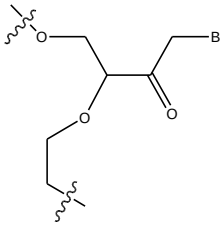
Las modificaciones “desoxi” incluyen hidrógeno (es decir, azúcares desoxirribosas, que son de particular relevancia para los salientes de una sola cadena); halo (p. ej., fluoro); amino (p. ej., NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, o aminoácido); $NH(CH_2CH_2NH)_n$ CH_2CH_2-AMINA (AMINA = NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, o diheteroarilamino); -NHC(O)R (R = alquilo, cicloalquilo, arilo, araquilo, heteroarilo o azúcar); ciano; mercapto; alquil-tio-alquilo; tioalcoxi; tioalquilo; alquilo; cicloalquilo; arilo; alquenilo y alquinilo, que pueden sustituirse opcionalmente con, por ejemplo, una funcionalidad amino.

Otras modificaciones 2’ adecuadas, p. ej., MOE modificado, se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20130130378, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia.

Una modificación en la posición 2’ puede estar presente en la configuración de arabinosa El término “configuración de arabinosa” se refiere a la colocación de un sustituyente en la C2’ de ribosa en la misma configuración que la 2’-OH está en la arabinosa.

El azúcar puede comprender dos modificaciones diferentes en el mismo carbono en el azúcar, p. ej., modificación de *gem*. El grupo de azúcar también puede contener uno o más carbonos que poseen la configuración estereoquímica opuesta que la del carbono correspondiente en la ribosa. Por lo tanto, un compuesto oligomérico puede incluir uno o más monómeros que contienen, p. ej., arabinosa, como el azúcar. El monómero puede tener un enlace alfa en la posición 1’ sobre el azúcar, p. ej., los nucleósidos alfa. El monómero también puede tener la configuración opuesta en la posición 4’, por ejemplo, C5’ y H4’ o los sustituyentes que los reemplazan se intercambian entre sí. Cuando el C5’ y H4’ o los sustituyentes que los reemplazan se intercambian entre sí, se dice que el azúcar se modifica en la posición 4’.

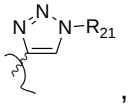
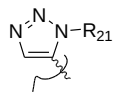
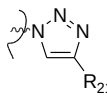
El agente de ARNbc de las invenciones descrito en la presente descripción también puede incluir azúcares abásicos, es decir, un azúcar que carece de una nucleobase en C-1′ o tiene otros grupos químicos en lugar de una nucleobase en C1’. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5,998,203, cuyo contenido se incorpora en la presente descripción en su totalidad. Estos azúcares abásicos también pueden contener modificaciones adicionales en uno o más de los átomos de azúcar constituyentes. El agente de ARNbc de las invenciones también puede contener uno o más azúcares que son el isómero L, p. ej., los nucleósidos L. La modificación al grupo de azúcar también puede incluir el reemplazo del 4’-O con un grupo de azufre, nitrógeno opcionalmente sustituido o CH_2. En algunas modalidades, el enlace entre C1’ y la nucleobase está en configuración α.

Las modificaciones de azúcar también pueden incluir nucleótidos acíclicos, en donde un enlace C-C entre los carbonos de ribosa (por ejemplo, C1'-C2', C2'-C3', C3'-C4', C4'-O4' o C1'-O4') está ausente o al menos uno de los carbonos de ribosa u oxígeno (por ejemplo, C1', C2', C3', C4' u O4') están ausentes del nucleótido independientemente o en combinación. En algunas modalidades, el nucleótido acíclico es  ,  ,  ,  o  , en donde B es una nucleobase modificada o no modificada, R_1 y R_2 son independientemente H, halógeno, OR_3 o alquilo; y R_3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o azúcar).

En algunas modalidades, las modificaciones de azúcar se seleccionan del grupo que consiste en 2'-H, 2′-*O*-Me (2′-*O*-metil), 2′-*O*-MOE (2′-*O*-metoxietil), 2'-F, 2′-*O*-[2-(metilamino)-2-oxoetil] (2′-*O*-NMA), 2'-*S*-metil, 2'-O-CH_2-(4'-C) (LNA), 2'-O-CH_2CH_2-(4'-C) (ENA), 2'-O-aminopropil (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetil (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropil (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietil (2'-O-DMAEOE) y *gem* 2'-OMe/2'F con 2'-O-Me en la configuración de arabinosa.

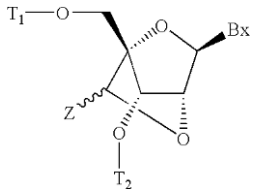
Debe entenderse que cuando un nucleótido particular se une a través de su posición 2' al siguiente nucleótido, las modificaciones de azúcar descritas en la presente descripción pueden colocarse en la posición 3' del azúcar para ese nucleótido particular, p. ej., el nucleótido que se une a través de su posición 2'. Una modificación en la posición 3' puede estar presente

en la configuración de xilosa El término “configuración de xilosa” se refiere a la colocación de un sustituyente en la C3’ de ribosa en la misma configuración que la 3’-OH está en el azúcar de xilosa.

El hidrógeno unido a C4’ y/o C1’ puede reemplazarse por un alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, en donde la cadena principal del alquilo, alquenilo y alquinilo pueden contener uno o más de O, S, S(O), SO_2, N(R’), C(O), N(R’)C(O)O, OC(O)N(R’), CH(Z’), enlace que contiene fósforo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, donde R’ es hidrógeno, acilo o alifático opcionalmente sustituido, Z’ se selecciona del grupo que consiste en OR_{11}, COR_{11}, CO_2R_{11},  ,  ,  ,  , $NR_{21}R_{31}$, $CONR_{21}R_{31}$, $CON(H)NR_{21}R_{31}$, $ONR_{21}R_{31}$, $CON(H)N=CR_{41}R_{51}$, $N(R_{21})C(=NR_{31})NR_{21}R_{31}$, $N(R_{21})C(O)NR_{21}R_{31}$, $N(R_{21})C(S)NR_{21}R_{31}$, $OC(O)NR_{21}R_{31}$, $SC(O)NR_{21}R_{31}$, $N(R_{21})C(S)OR_{11}$, $N(R_{21})C(O)OR_{11}$, $N(R_{21})C(O)SR_{11}$, $N(R_{21})N=CR_{41}R_{51}$, $ON=CR_{41}R_{51}$, SO_2R_{11}, SOR_{11}, SR_{11}, y heterocíclico sustituido o no sustituido; R_{21} y R_{31} para cada ocurrencia son independientemente hidrógeno, acilo, alifático no sustituidos o sustituidos, arilo, heteroarilo, heterocíclico, OR_{11}, COR_{11}, CO_2R_{11}, o $NR_{11}R_{11}$’; o R_{21} y R_{31}, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo heterocíclico; R_{41} y R_{51} para cada ocurrencia son independientemente hidrógeno, acilo, alifático no sustituido o sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, OR_{11}, COR_{11}, o CO_2R_{11}, o $NR_{11}R_{11}$’; y R_{11} y R_{11}’ son independientemente hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico. En algunas modalidades, se reemplaza el hidrógeno unido a la C4’ del nucleótido terminal 5’.

En algunas modalidades, C4' y C5' juntos forman un heterocíclico opcionalmente sustituido, preferentemente que comprende al menos un -PX(Y)-, en donde X es H, OH, OM, SH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilamino sustituido opcionalmente o dialquilamino sustituido opcionalmente, donde M es independientemente para cada ocurrencia un metal alquil o metal de transición con una carga total de +1; Y es O, S, o NR', donde R' es hidrógeno, alifático sustituido opcionalmente. Preferentemente, esta modificación se encuentra en la terminal 5 del ARNi.

En determinadas modalidades, los LNA incluyen nucleósido bicíclico que tiene la fórmula:



en donde:

Bx es un resto de base heterocíclica;

T_1 es H o un grupo protector de hidroxilo;

T_2 es H, un grupo protector de hidroxilo o un grupo de fósforo reactivo;

Z es alquilo C_1-C_6 ,alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 ,alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, acilo, acilo sustituido, o amida sustituida.

En algunas modalidades, cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o polisustituido con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1,

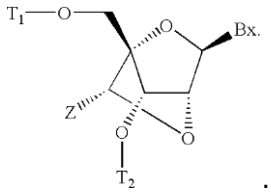
OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 y CN, en donde cada J1, J2 y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O, S o NJ1.

En ciertas tales modalidades, cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o polisustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, and NJ3C(=X)NJ1J2, en donde cada J1, J2 y J3 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6 sustituido y X es O o NJ1.

En determinadas modalidades, el grupo Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es independientemente OOJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2, y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O, S, o NJ1. En otra modalidad, el grupo Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es independientemente halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH_3O—), alcoxi sustituido o azido.

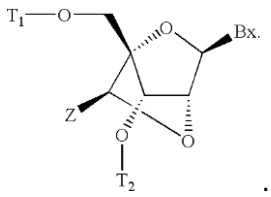
En determinadas modalidades, el grupo Z es CH_2Xx, en donde cada Xx es OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2, y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O, S, o NJ1. En otra modalidad, el grupo Z es —CH_2Xx, en donde Xx es halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH_3O—) o azido.

En determinadas modalidades, el grupo Z está en la configuración (R):



.

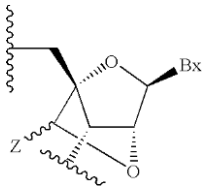
En determinadas modalidades, el grupo Z está en la configuración (S):



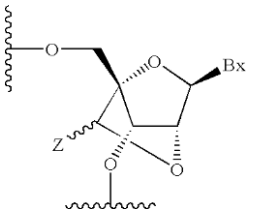
En determinadas modalidades, cada T_1 y T_2 es un grupo protector de hidroxilo. Una lista preferida de grupos protectores de hidroxilo incluye bencilo, benzoilo, 2,6-diclorobencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, mesilato, tosilato, dimetoxitritilo (DMT), 9-fenilxantina-9-il (Pixil) y 9-(p-metoxifenil)xantina-9-il (MOX). En determinadas modalidades, T_1 es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de acetilo, bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo y dimetoxitritilo en donde un grupo protector de hidroxilo más preferido es T_1 es 4,4′-dimetoxitritilo.

En determinadas modalidades, T_2 es un grupo de fósforo reactivo en donde los grupos de fósforo reactivos preferidos incluyen diisopropilcianoetoxi fosforamidita y H-fosfonato. En determinadas modalidades, T_1 es 4,4′-dimetoxitritilo y T_2 es diisopropilcianoetoxi fosforamidita.

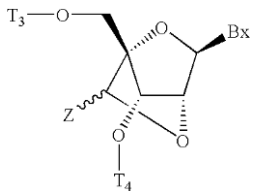
En determinadas modalidades, los compuestos de la invención comprenden al menos un monómero de la fórmula:



o de la fórmula:



o de la fórmula:



en donde

Bx es un resto de base heterocíclica;

T_3 es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado enlazado o un grupo enlazador internucleosídico unido a un nucleósido, un nucleótido, un oligonucleósido, un oligonucleótido, una subunidad monomérica o un compuesto oligomérico;

T_4 es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado enlazado o un grupo enlazador internucleosídico unido a un nucleósido, un nucleótido, un oligonucleósido, un oligonucleótido, una subunidad monomérica o un compuesto oligomérico;

en donde al menos uno de T_3 y T_4 es un grupo enlazador internucleósidico unido a un nucleósido, un nucleótido, un oligonucleósido, un oligonucleótido, una subunidad monomérica o un compuesto oligomérico; y

Z es alquilo C_1-C_6 ,alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 ,alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, acilo, acilo sustituido, o amida sustituida.

En algunas modalidades, cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o polisustituido con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 y CN, en donde cada J1, J2 y J3 es, independientemente, H o alquilo C1-C6, y X es O, S o NJ1.

En algunas modalidades, cada uno de los grupos sustituidos, es, independientemente, mono o polisustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1 y NJ3C(=X)NJ1J2, en donde cada J1, J2 y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O u NJ1.

En determinadas modalidades, al menos una Z es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido. En determinadas modalidades, cada Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido. En determinadas modalidades, al menos una Z es alquilo C_1-C_6. En determinadas modalidades, cada Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6. En determinadas modalidades, al menos una Z es metilo. En determinadas modalidades, cada Z es metilo. En determinadas modalidades, al menos una Z es etilo. En determinadas modalidades, cada Z es etilo. En determinadas modalidades, al menos una Z es alquilo C_1-C_6 sustituido. En determinadas modalidades, cada Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido. En determinadas modalidades, al menos una Z es metilo sustituido. En determinadas modalidades, cada Z se sustituye por metilo. En determinadas modalidades, al menos una Z es etilo sustituido. En determinadas modalidades, cada Z se sustituye por etilo.

En determinadas modalidades, al menos un grupo sustituyente es alcoxi C_1-C_6 (p. ej., al menos una Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6). En otra modalidad, cada grupo sustituyente es, independientemente, alcoxi C_1-C_6 (p. ej., cada Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6).

En determinadas modalidades, al menos un grupo sustituyente de alcoxi C_1-C_6 es CH_3O— (p. ej., al menos una Z es CH_3OCH_2-). En otra modalidad, cada grupo sustituyente de alcoxi C_1-C_6 es CH_3O— (p. ej., cada Z es CH_3OCH_2-).

En determinadas modalidades, al menos un grupo sustituyente es halógeno (p. ej., al menos una Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halógeno). En determinads modalidades, cada grupo sustituyente es, independientemente, halógeno (p. ej., cada Z es,

independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halógeno). En determinadas modalidades, al menos un grupo sustituyente de halógeno es fluoro (p. ej., al menos una Z es CH_2FCH_2-, CHF_2CH_2- o CF_3CH_2-). En determinadas modalidades, cada grupo halo sustituyente es fluoro (p. ej., cada Z es, independientemente, CH_2FCH_2-, CHF_2CH_2- o CF_3CH_2-).

En determinadas modalidades, al menos un grupo sustituyente es hidroxilo (p. ej., al menos una Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más hidroxilo). En determinads modalidades, cada grupo sustituyente es, independientemente, hidroxilo (p. ej., cada Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más hidroxilo). En determinadas modalidades, al menos una Z es $HOCH_2$. En otra modalidad, cada Z es $HOCH_2$-.

En determinadas modalidades, al menos una Z es CH_3-, CH_3CH_2-, CH_2OCH_3-, CH_2F— o $HOCH_2$-.. En determinadas modalidades, cada Z es, independientemente, CH_3-, CH_3CH_2-, CH_2OCH_3-, CH_2F— o $HOCH_2$-..

En determinadas modalidades, al menos un grupo Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es independientemente, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2, y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-$C_{6,\ y}$ X es O, S, o NJ1. En otra modalidad, al menos un grupo Z es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es, independientemente, halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH_3O—), o azido.

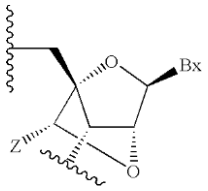
En determinadas modalidades, cada grupo Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es independientemente, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2, y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-$C_{6,\ y}$ X es O, S, o NJ1. En otra modalidad, cada grupo Z es, independientemente, alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más Xx, en donde cada Xx es, independientemente halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH_3O—), o azido.

En determinadas modalidades, al menos un grupo Z es —CH_2Xx, en donde Xx es OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2 y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O, S o NJ1. En determinadas modalidades, al menos un grupo Z es —CH_2Xx, en donde Xx es halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH_3O—) o azido.

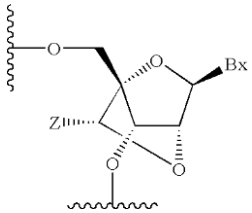
En determinadas modalidades, cada grupo Z es, independientemente, —CH_2Xx, en donde cada Xx es, independientemente, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2 o CN; en donde cada J1, J2, y J3 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6, y X es O, S, o NJ1. En otra modalidad, cada grupo Z es, independientemente, —CH_2Xx, en donde cada Xx es, independientemente, halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alcoxi (p. ej., CH3O—), o azido.

En determinadas modalidades, al menos una Z es CH_3-. En otra modalidad, cada Z es, CH_3-.

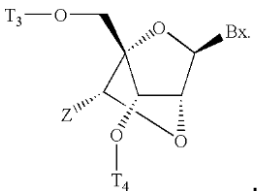
En determinadas modalidades, el grupo Z de al menos un monómero está en la configuración (R)— representada por la fórmula:



o la fórmula:



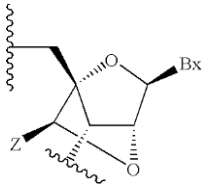
o la fórmula:



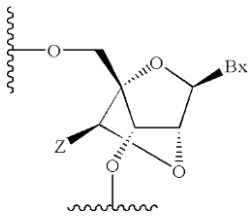
.

En determinadas modalidades, el grupo Z de cada monómero de la fórmula está en la configuración (R).

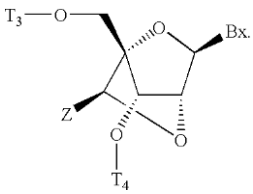
En determinadas modalidades, el grupo Z de al menos un monómero está en la configuración (S)- respresentada por la fórmula:



o la fórmula:



o la fórmula:

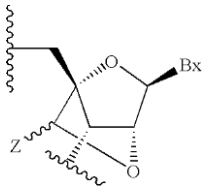


En determinadas modalidades, el grupo Z de cada monómero de la fórmula está en la configuración (S).

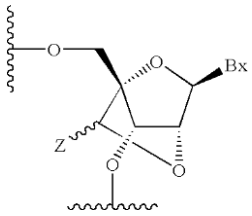
En determinadas modalidades, T_3 es H o un grupo protector hidroxilo. En determinadas modalidades, T_4 es H o un grupo protector hidroxilo. En una modalidad adicional T_3 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un nucleósido, un nucleótido o una subunidad monomérica.

En determiandas modalidades, T_4 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un nucleósido, un nucleótido o una subunidad monomérica. En determinadas modalidades, T_3 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un oligonucleósido o un oligonucleótido. En determinadas modalidades, T_4 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un oligonucleósido o un oligonucleótido. En determinadas modalidades, T_3 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, T_4 es un grupo de enlace internucleosídico unido a un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, al menos uno de T_3 y T_4 comprende un grupo de enlace internucleosídico seleccionado de fosfodiéster o fosforotioato.

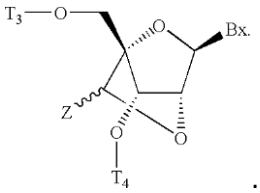
En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos una región de al menos dos monómeros contiguos de la fórmula:



o de la fórmula:



o de la fórmula:

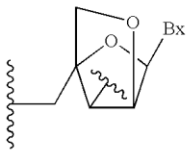


.

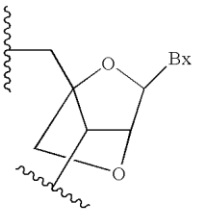
En determinadas modalidades, los LNA incluyen, entre otros, (A) α-L-Metileneoxi (4′-CH_2-O-2′) LNA, (B) β-D-Metileneoxi (4′-CH_2-O-2′) LNA, (C) Etileneoxi (4′-$(CH_2)_2$-O-2′) LNA, (D)

Aminooxi (4′-CH_2-O—N(R)-2′) LNA y (E) Oxiamino (4′-CH_2-N(R)—O-2′) LNA, como se representa a continuación:

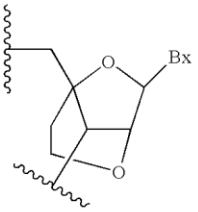
(A)



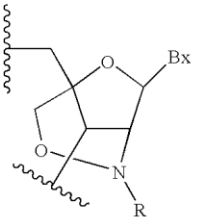
(B)



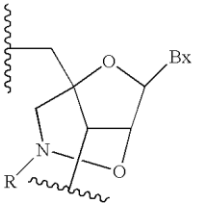
(C)



(D)



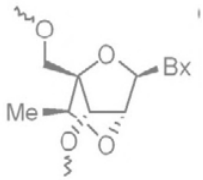
(E)



En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos dos regiones de al menos dos monómeros contiguos de la fórmula anterior. En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende un motivo espaciado. En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al

menos una región de aproximadamente 8 a aproximadamente 14 nucleósidos β-D-2′-desoxiribofuranosil contiguos. En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos una región de aproximadamente 9 a aproximadamente 12 nucleósidos β-D-2′-desoxiribofuranosil contiguos.

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos uno (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más) comprende al menos un monómero (S)-cEt de la fórmula:



S-cEt (C)

,

en donde Bx es un resto de base heterocíclica.

En determinadas modalidades, los monómeros incluyen miméticos de azúcar. En determinadas modalidades de este tipo, se usa un mimético en lugar de la combinación de enlace azúcar o internucleósido-azúcar, y la nucleobase se mantiene para la hibridación a una diana seleccionada. Los ejemplos representativos de un mimético del azúcar incluyen, entre otros, ciclohexenilo o morfolino. Los ejemplos representativos de un mimético para una combinación de enlace internucleósido-azúcar incluyen, entre otros, ácidos nucleicos peptídicos (PNA) y grupos morfolino unidos por enlaces aquirales sin carga. En algunos casos, se usa un mimético en lugar de la nucleobase. Los miméticos de nucleobase representativos se conocen bien en la técnica e incluyen, entre otros, análogos tricíclicos de fenoxazina y bases universales (Berger et al., Nuc Acid Res. 2000, 28:2911-14, incorporado en la presente descripción como referencia). Los métodos de síntesis de miméticos de azúcar, nucleósido y nucleobase son conocidos por los expertos en la técnica.

C. Modificaciones de enlaces entre azúcares

En la presente se describen grupos de enlace que enlazan monómeros (que incluyen, entre otros, nucleósidos y nucleótidos modificados y no modificados) juntos, formando de esta manera un compuesto oligomérico, p. ej., un oligonucleótido. Tales grupos de enlace también se denominan enlace interazúcar. Las dos clases principales de grupos de enlace se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces representativos que contienen fósforo incluyen, pero no se limitan a, fosfodiésteres (P═O), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato, y fosforotioatos (P═S). Los grupos de enlace que no contienen fósforo representativos incluyen, entre otros, metilenometilimino (—CH_2-N(CH_3)-O—CH2-), tiodiéster (—O—C(O)—S—), tionocarbamato (—O—C(O)(NH)—S—); siloxano (—O—$Si(H)_2$-O—); y N,N′-dimetilhidrazina (—CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-). Los enlaces modificados, en comparación con los enlaces fosfodiéster naturales, pueden usarse para alterar, típicamente aumentar, la resistencia a nucleasas de los oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los enlaces que tienen un átomo quiral pueden prepararse como mezclas racémicas, como enantiómeros separados. Los enlaces quirales representativos incluyen, entre otros, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces que contienen y que no contienen fósforo son conocidos por los expertos en la técnica.

El grupo fosfato en el grupo enlazador puede modificarse reemplazando uno de los oxígenos por un sustituyente diferente. Un resultado de esta modificación puede ser el aumento de la resistencia del oligonucleótido a la degradación nucleolítica. Los ejemplos de grupos fosfato modificados incluyen fosforotioato, fosforoselenatos, boranofosfatos, ésteres de boranofosfato, fosfonatos de hidrógeno, fosforoamidatos, fosfonatos de alquilo o arilo y fosfotriésteres. En algunas modalidades, uno de los átomos de oxígeno fosfato sin puente en el enlace puede reemplazarse por cualquiera de los siguientes: S, Se, BR_3 (R es hidrógeno,

alquilo, arilo), C (es decir, un grupo alquilo, un grupo arilo, etc...), H, NR_2 (R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo), u OR (R es alquilo o arilo opcionalmente sustituido). El átomo de fósforo en un grupo fosfato no modificado es aquiral. Sin embargo, el reemplazo de uno de los oxígenos no puente con uno de los átomos o grupos de átomos anteriores hace que el átomo de fósforo sea quiral; en otras palabras, un átomo de fósforo en un grupo fosfato modificado de esta manera es un centro estereogénico. El átomo de fósforo estereogénico puede poseer la configuración “R” (en lo sucesivo, Rp) o la configuración “S” (en lo sucesivo, Sp).

Los fosforoditioatos tienen oxígenos no puente reemplazados por azufre. El centro de fósforo en los fosforoditioatos es aquiral, lo que impide la formación de diastereómeros de oligonucleótidos. Por lo tanto, aunque no se desea limitarse a la teoría, las modificaciones a ambos oxígenos no puente, que eliminan el centro quiral, p. ej., la formación de fosforoditioato, pueden ser deseables en el sentido de que no pueden producir mezclas de diastereómeros. Por lo tanto, los oxígenos no puente pueden ser independientemente cualquiera de O, S, Se, B, C, H, N, u OR (R es alquilo o arilo).

El enlazador de fosfato también puede modificarse mediante el reemplazo de oxígeno puente, (es decir, oxígeno que enlaza el fosfato con el azúcar del monómero), con nitrógeno (fosforoamidatos en puente), azufre (fosforotioatos en puente) y carbono (metilenfosfonatos en puente). El reemplazo puede ocurrir en uno de los oxígenos de enlace o en ambos. Cuando el oxígeno puente es el oxígeno 3’ de un nucleósido, se prefiere el reemplazo con carbono. Cuando el oxígeno puente es el oxígeno 5’ de un nucleósido, se prefiere el reemplazo con nitrógeno.

Los enlaces de fosfato modificados donde al menos uno del oxígeno enlazado al fosfato ha sido reemplazado o el grupo fosfato ha sido sustituido por un grupo no fosforoso, también se denominan “enlace interazúcar no fosfodiéster” o “enlazador no fosfodiéster”.

En determinadas modalidades, el grupo fosfato puede reemplazarse por conectores que no contienen fósforo, p. ej., enlazadores desfosforilados. Los enlazadores desfosforilados también se denominan enlazadores no fosfodiéster en la presente descripción. Si bien no se desea limitarse a la teoría, se cree que dado que el grupo fosfodiéster cargado es el centro de reacción en la degradación nucleolítica, su reemplazo con imitación estructural neutra debería impartir una mayor estabilidad de nucleasas. Nuevamente, aunque no se desea limitarse a la teoría, puede ser deseable, en alguna modalidade, introducir alteraciones en las que el grupo fosfato cargado se reemplaza por un resto neutro.

Los ejemplos de restos que pueden reemplazar al grupo fosfato incluyen, entre otros, amidas (por ejemplo, amida-3 (3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5') y amida-4 (3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5')), hidroxiloamino, siloxano (dialquilsiloxxano), carboxamida, carbonato, carboximetilo, carbamato, éster de carboxilato, tioéter, enlazador de óxido de etileno, sulfuro, sulfonato, sulfonamida, éster de sulfonato, tioformacetal (3'-S-CH_2-O-5'), formacetal (3'-O-CH_2-O-5'), oxima, metileneimino, meticenocarbonilamino, metilenmetilimino (MMI, 3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'), metilenhidrazo, metilenodimetilhidrazo, metilenoximetilimino, éteres (C3'-O-C5'), tioéteres (C3'-S-C5'), tioacetamido (C3'-N(H)-C(=O)-CH_2-S-C5', C3'-O-P(O)-O-SS-C5', C3'-CH_2-NH-NH-C5', 3'-NHP(O)(OCH_3)-O-5' y 3'-NHP(O)(OCH_3)-O-5' y enlaces no iónicos que contienen N mezclado, O, S y CH_2. Véase, por ejemplo, Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, (pp. 40-65). Las modalidades preferidas incluyen metilenometilimino (MMI), metilencarbonilamino, amidas, carbamato y enlazador de óxido de etileno.

Un experto en la técnica es bien consciente de que en ciertos casos el reemplazo de un oxígeno no puente puede conducir a una escisión mejorada del enlace interazúcar por el 2'-OH vecino, por lo tanto, en muchos casos, una modificación de un oxígeno no puente puede

requerir la modificación de 2’-OH, p. ej., una modificación que no participa en la escisión del enlace de interazúcar, p. ej., azúcar de arabinosa, 2’-O-alquilo, 2’-F, LNA y ENA.

Los enlaces de interazúcar sin fosfodiéster preferidos incluyen fosforotioatos, fosforotioatos con al menos 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % 95 % o más de exceso enantiomérico del isómero Sp, fosforotioatos con al menos 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % 95 % o más de exceso enantiomérico del isómero Rp, fosforoditioatos, fosforotriésteres, aminoalquilfosfotrioésteres, alquilfosfonadores (p. ej., metilfosfonato), selenofosfatos, fosforamidatos (p. ej., N-alquilfosforamidato), y boranofosfonatos.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos uno (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más y hasta que se incluyan todos) los enlaces modificados o no fosfodiéster. En algunas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende al menos uno (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más y hasta que se incluyan todos) los enlaces fosforotioato.

El agente de ARNbc de las invenciones también puede construirse en donde el enlazador de fosfato y el azúcar se reemplazan por sustitutos de nucleósido o nucleótido resistentes a nucleasas. Si bien no se desea limitarse a la teoría, se cree que la ausencia de una cadena principal con carga repetitiva disminuye la unión a proteínas que reconocen polianiones (p. ej., nucleasas). Nuevamente, aunque no se desea limitarse a la teoría, puede ser deseable en algunas modalidades, introducir alteraciones en las que las bases están atadas por una cadena principal sustituta neutral. Los ejemplos incluyen el morfolino, ciclobutilo, pirrolidina, ácido nucleico peptídico (PNA), aminoetilglicil PNA (*aeg*PNA) y sustitutos de nucleósido de pirrolidina PNA (*bep*PNA) extendidos por la cadena principal. Un sustituto preferido es un sustituto de PNA.

El agente de ARNbc de las invenciones descritas en la presente descripción puede contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), tal como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L) tal como para aminoácidos et al. En el agente de ARNbc de las invenciones proporcionadas en la presente descripción, se incluyen todos tales isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras.

D. Modificaciones de terminales

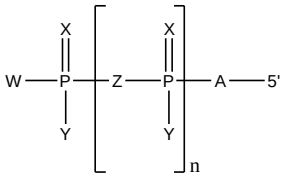
En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un fosfato o un mimético de fosfato en el extremo 5’ de la cadena antisentido. En una modalidad, la imitación de fosfato es un fosfonato de 5’-vinilo (VP).

En algunas modalidades, el extremo 5’ de la cadena antisentido del agente de ARNbc no contiene un 5’-vinil fosfonato (VP).

Los extremos del agente de ARNi de la invención pueden modificarse. Tales modificaciones pueden estar en un extremo o ambos extremos. Por ejemplo, los extremos 3′ y/o 5′ de un ARNi pueden conjugarse a otros restos moleculares funcionales tales como restos de etiquetado, p. ej., fluoróforos (p. ej., pireno, TAMRA, fluoresceína, colorantes Cy3 o Cy5) o grupos protectores (basados p. ej., en azufre, silicio, boro o éster). Los restos moleculares funcionales pueden unirse al azúcar a través de un grupo fosfato y/o un enlazador. El átomo terminal del enlazador puede conectarse o reemplazar al átomo de enlace del grupo fosfato o al grupo C-3′ o C-5′ O, N, S o C del azúcar. Alternativamente, el enlazador puede conectarse al átomo terminal de un nucleótido sustituto o reemplazarlo (por ejemplo, PNA).

Cuando una matriz de enlazador molecular/enlazador de entidad molecular funcional de fosfato/fosfato se interpone entre dos cadenas de un compuesto oligomérico bicatenario, esta matriz puede sustituir un bucle de horquilla en un compuesto oligomérico de tipo horquilla.

Las modificaciones terminales útiles para la actividad de modulación incluyen la modificación del extremo 5’ de los ARNi con fosfato o análogos de fosfato. En determinadas modalidades, el extremo 5’ de un ARNi está fosforilado o incluye un análogo de fosforilo. Las modificaciones de 5'-fosfato ilustrativas incluyen aquellas que son compatibles con el silenciamiento génico mediado por RISC. Las modificaciones en el extremo 5’-terminal también pueden ser útiles para estimular o inhibir el sistema inmunitario de un sujeto. En algunas modalidades, el extremo 5’ del compuesto oligomérico comprende la modificación



, en donde W, X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, OR (R es hidrógeno, alquilo, arilo), S, Se, BR_3 (R es hidrógeno, alquilo, arilo), BH_3^-, C (es decir, un grupo alquilo, un grupo arilo, etc...), H, NR_2 (R es hidrógeno, alquilo, arilo), o OR (R es hidrógeno, alquilo o arilo); A y Z son cada uno independientemente para cada ocurrencia ausente, O, S, CH_2 NR (R es hidrógeno, alquilo, arilo), o alquileno opcionalmente sustituido, en donde la cadena principal del alquileno puede comprender uno o más de O, S, SS y NR (R es hidrógeno, alquilo, arilo) internamente y/o al final; y n es 0-2. En algunas modalidades, n es 1 o 2. Se entiende que A está reemplazando el oxígeno enlazado al carbono de 5’ de azúcar. Cuando n es 0, W e Y junto con el P al que se unen pueden formar un heterocíclico de 5-8 miembros opcionalmente sustituido, en donde W un Y son cada uno independientemente O, S, NR’ o alquileno. Preferentemente, el heterocíclico se sustituye con

un arilo o heteroarilo. En algunas modalidades, uno o ambos hidrógeno en C5' de los nucleótidos 5'- terminales se reemplazan con un halógeno, p. ej., F.

Las 5'-modificaciones ilustrativas incluyen, entre otras, 5'-monofosfato ($(HO)_2(O)P$-O-5'); 5'-difosfato ($(HO)_2(O)P$-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-trifosfato ($(HO)_2(O)P$-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-monotiofosfato (fosforotioato; (HO)2(S)P-O-5'); 5'-monoditiofosfato (fosforoditioato; (HO)(HS)(S)P-O-5'), 5'-fosforotiolato ((HO)2(O)P-S-5'); 5'-alfa-tiotrifosfato; 5'-beta-tiotrifosfato; 5'-gamma-tiotrifosfato; 5'-fosforamidatos ($(HO)_2(O)P$-NH-5', $(HO)(NH_2)(O)P$-O-5'). Otra modificación 5' incluye 5'-alquilfosfonatos (R(OH)(O)P-O-5', R=alquilo, p. ej., metilo, etilo, isopropilo, propilo, etc...), 5'-alquileterfosfonatos (R(OH)(O)P-O-5', R=alquiléter, p. ej., metoximetil (CH_2OMe), etoximetil, etc.). Otras modificaciones 5' ilustrativas incluyen donde Z es alquilo opcionalmente sustituido al menos una vez, p. ej.,$((HO)_2(X)P$-O[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', $((HO)_2(X)P$-O[-$(CH_2)_a$-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', ((HO)2(X)P-[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5'; dialquil terminal fosfatos e imitaciones de fosfato:HO[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5' , H_2N[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', H[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', Me_2N[-$(CH_2)_a$-O-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', HO[-$(CH_2)_a$-P(X)(OH)-O]$_b$- 5' , H_2N[-$(CH_2)_a$-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', H[-$(CH_2)_a$-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', Me_2N[-$(CH_2)_a$-P(X)(OH)-O]$_b$- 5', en donde a y b son cada uno independientemente 1-10. Otras modalidades, incluyen el reemplazo de oxígeno y/o azufre con BH_3, BH_3^- y/o Se.

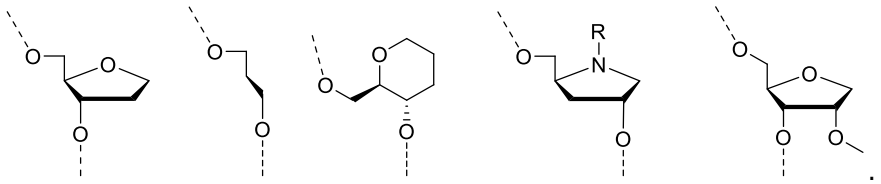
Las modificaciones terminales también pueden ser útiles para monitorear la distribución, y en tales casos los grupos preferidos que se agregarán incluyen fluoróforos, p. ej., fluoresceína o un tinte Alexa, p. ej., Alexa 488. Las modificaciones terminales también pueden ser útiles para mejorar la absorción, las modificaciones útiles para esto incluyen ligandos de direccionamiento. Las modificaciones terminales también pueden ser útiles para la reticulación de un oligonucleótido a otro resto; las modificaciones útiles para esto incluyen mitomicina C, psoraleno, y derivados de estos.

E. *Modificaciones desestabilizantes térmicamente*

Los compuestos de la invención, tales como ARNi o agentes de ARNbc, pueden optimizarse para la interferencia de ARN al aumentar la propensión del dúplex de ARNi a desasociarse o fundirse (disminuir la energía libre de la asociación dúplex) al introducir una modificación de desestabilización térmica en la cadena de sentido en un sitio opuesto a la región de semilla de la cadena antisentido (es decir, en posiciones 2-8 del extermo 5' de la cadena antisentido, o en posiciones 2-9 del extermo 5' de la cadena antisentido). Esta modificación puede aumentar la propensión del dúplex a desasociarse o fundirse en la región de semilla de la cadena antisentido.

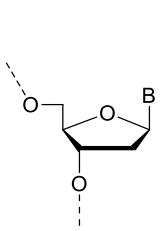
Las modificaciones térmicamente desestabilizantes pueden incluir la modificación abásica; mal apareamiento con el nucleótido opuesto en la cadena opuesta; y modificación de azúcar tal como la modificación 2'-desoxi o nucleótido acíclico, p. ej., ácidos nucleicos desbloqueados (UNA) o ácido nucleico de glicerol (GNA).

Las modificaciones básicas ejemplificadas son:

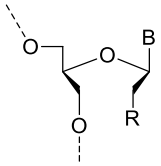


.

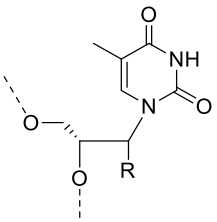
Las modificaciones de azúcar ejemplificadas son:



2'-desoxi

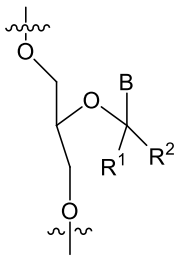


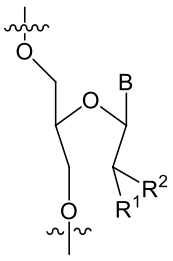
ácido nucleico desbloqueado R=H, OH, O-alquilo

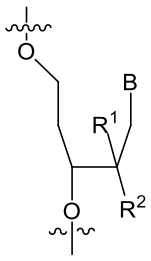


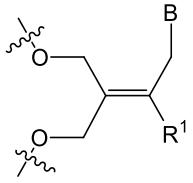
ácido nucleico glicol R= H, OH, O-alquilo

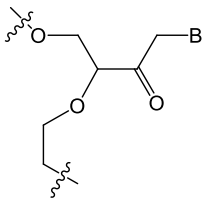
El término "nucleótido acíclico" se refiere a cualquier nucleótido que tenga un azúcar de ribosa acíclica, por ejemplo, donde cualquiera de los enlaces entre los carbonos de ribosa (p. ej. C1'-C2', C2'-C3', C3'-C4', C4'-O4' o C1'-O4') está ausente y/o al menos uno de los carbonos de ribosa u oxígeno (*por ejemplo*, C1', C2', C3', C4' u O4') están ausentes del nucleótido independientemente o en combinación. En algunas modalidades, el nucleótido acíclico es



,


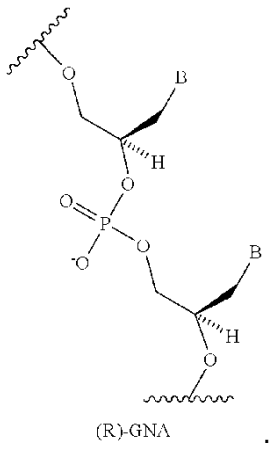
,


,


o


, en donde B es una nucleobase modificada o no modificada, R^1 y R^2 son independientemente H, halógeno, OR_3 o alquilo; y R_3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o azúcar). El término "UNA" se refiere a ácido nucleico acíclico desbloqueado, en donde cualquiera de los enlaces del azúcar se ha eliminado, formando un residuo de "azúcar" desbloqueado. En un ejemplo, UNA también abarca monómeros con enlaces entre C1'-C4' que se han eliminado (es decir, el enlace covalente carbono-oxígeno-carbono entre los carbonos C1' y C4'). En otro ejemplo, se elimina el enlace C2'-C3' (*es decir,* el enlace carbono-carbono covalente entre los carbonos C2' y C3') del azúcar (ver Mikhailov y otros, Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985); y Fluiter y otros, Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009), que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad). El derivado acíclico proporciona una mayor flexibilidad de la estructura principal sin afectar los emparejamientos Watson-Crick. El nucleótido acíclico puede enlazarse mediante un enlace 2'-5' o 3'-5'.

El término "GNA" se refiere al ácido nucleico de glicol que es un polímero similar al ADN o ARN, pero que difiere en la composición de su "estructura principal" en que se compone de unidades de glicerol repetidas unidas por enlaces de fosfodiéster:



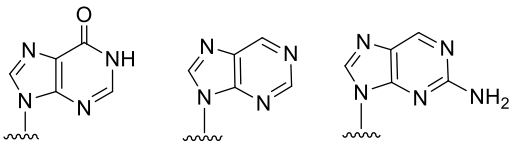
(R)-GNA .

La modificación desestabilizante térmicamente puede ser errores de emparejamiento (*es decir*, pares de bases no complementarias) entre el nucleótido desestabilizante térmicamente y el nucleótido opuesto en la cadena opuesta dentro del dúplex de ARNbc. Los pares de bases de desfase ilustrativos incluyen G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, U:T o una combinación de estos. Otros pares de bases desiguales conocidos en la técnica también son susceptibles a la presente invención. Puede producirse un error de emparejamiento entre los nucleótidos que son nucleótidos naturales o nucleótidos modificados, *es decir*, el emparejamiento de bases con error de emparejamiento puede producirse entre las nucleobases de los nucleótidos respectivos independientemente de las modificaciones en los azúcares de ribosa de los nucleótidos. En determinadas modalidades, los compuestos de la invención, tales como agente ARNi o ARNip contiene al menos una nucleobase en el emparejamiento de desfase que es una nucleobase 2'-desoxi; p. ej., la nucleobase 2'-desoxi está en la cadena sentido.

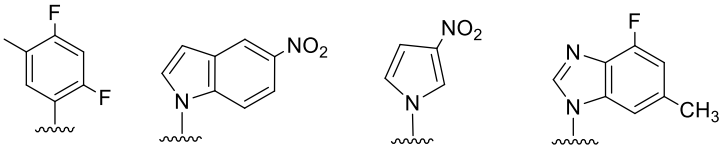
Se han descrito más ejemplos de nucleótidos abásicos, modificaciones de nucleótidos acíclicos (incluidas UNA y GNA), y modificaciones de desfase en detalle en el documento WO 2011/133876, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Las modificaciones de desestabilización térmica también pueden incluir una base universal con capacidad reducida o anulada para formar enlaces de hidrógeno con las bases opuestas, y modificaciones de fosfato.

Modificaciones de la nucleobase con capacidad de formar enlaces de hidrógeno limitada o completamente abolida con bases en la cadena opuesta se han evaluado para la desestabilización de la región central del dúplex de ARNbc como se describe en WO 2010/0011895, que se incorpora en la presente descripción mediante referencia en su totalidad. Las modificaciones ilustrativas de nucleobase son:

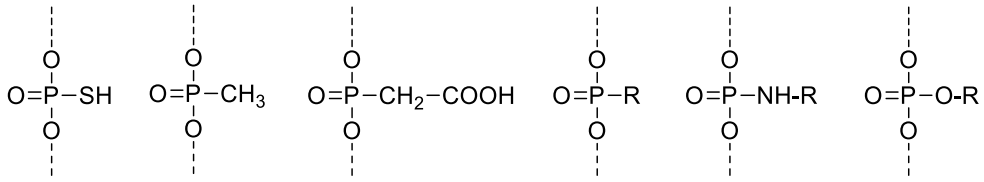


inosina nebularina 2-aminopurina



2,4-difluorotolueno 5-nitroindol 3-nitropirrol 4-fluoro-6-metilbenzimidazol 4-metilbenzimidazol

Las modificaciones de fosfato ilustrativas conocidas por disminuir la estabilidad térmica de los dúplex de ARNbc en comparación con los enlaces fosfodiéster naturales son:



R = alquilo .

En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden comprender enlaces 2'-5' (con 2'-H, 2'-OH y 2'-OMe y con P=O o P=S). Por ejemplo, las modificaciones de los enlaces 2'-5' pueden usarse para promover la resistencia a las nucleasas o para inhibir la unión

de la cadena de sentido a la antisentido, o pueden usarse en el extremo 5’ de la cadena de sentido para evitar la activación de la cadena de sentido por parte de RISC.

En otra modalidad, compuestos de la descripción puede comprender azúcares L (p. ej., L ribosa, L-arabinosa con 2’-H, 2’-OH y 2’-OMe). Por ejemplo, estas modificaciones de azúcares L pueden usarse para promover la resistencia a las nucleasas o para inhibir la unión de la cadena de sentido a la antisentido, o pueden usarse en el extremo 5’ de la cadena de sentido para evitar la activación de la cadena de sentido por parte de RISC.

En una modalidad, el agente ARNi de la invención se conjuga a un ligando a través de un portador, en donde el portador puede ser un grupo cíclico o un grupo acíclico; preferentemente, el grupo cíclico se selecciona de pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y decalina; preferentemente, el grupo acíclico se selecciona de la cadena principal de serinol o de la cadena principal de dietanolamina.

En algunas modalidades, al menos una cadena del agente ARNi de la invención descrita en la presente es 5’ fosforilada o incluye un análogo de fosforilo en el extremo 5’ primo. Las modificaciones de 5’-fosfato incluyen aquellas que son compatibles con el silenciamiento de gen mediado por RISC. Las modificaciones adecuadas incluyen: 5'-monofosfato ($(HO)_2(O)P$-O-5'); 5'-difosfato ($(HO)_2(O)P$-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-trifosfato ($(HO)_2(O)P$-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); caperuza de 5'-guanosina (7-metilada o no metilada) (7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); caperuza de 5'-adenosina (Appp), y cualquier estructura de caperuza de nucleótido modificada o no modificada (N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-monotiofosfato (fosforotioato; $(HO)_2(S)P$-O-5'); 5'-monoditiofosfato (fosforoditioato; (HO)(HS)(S)P-O-5'), 5'-fosforotiolato ($(HO)_2(O)P$-S-5'); cualquier combinación adicional de monofosfato reemplazado con oxígeno/azufre, difosfato y

trifosfatos (p. ej. 5'-alfa-tiotrifosfato, 5'-gamma-tiotrifosfato, etc.), 5'-fosforamidatos ($(HO)_2(O)P$-NH-5', (HO)(NH2)(O)P-O-5'), 5'-alquilfosfonatos (R=alquilo=metilo, etilo, isopropilo, propilo, etc., p. ej. RP(OH)(O)-O-5'-, 5'-alquenilfosfonatos (es decir, vinilo, vinilo sustituido), $(OH)_2(O)P$-5'-CH2-), 5'-alquileterfosfonatos (R=alquiléter=metoximetil (MeOCH2-), etoximetilo, etc., p. ej. RP(OH)(O)-O-5'-).

IV. Agentes de ARNi modificados de la invención que comprenden motivos

En determinados aspectos de la descripción, los agentes de ARNi bicatenarios de la descripción incluyen agentes con modificaciones químicas como se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 9,796,974 y 10,668,170 y en las publicaciones de patentes de Estados Unidos núms. 2014/288158, 2018/008724, 2019/038768, y 2020/353097, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente descripción como referencia. Como se muestra en la presente descripción y en la publicación PCT núm. WO 2013/074974 (cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia) uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos pueden introducirse en una cadena de sentido o una cadena de antisentido de un agente de ARNi, particularmente en el sitio de escisión o cerca de este. En algunas modalidades, la cadena de sentido y la cadena antisentido del agente ARNi pueden modificarse completamente de cualquier otra manera. La introducción de estos motivos interrumpe el patrón de modificación, si está presente, de la cadena de sentido o antisentido. El agente de ARNi puede modificarse opcionalmente con una modificación de ácido nucleico (GNA) de glicol (S), por ejemplo, en uno o más residuos de la cadena antisentido.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención es un romómero de doble extremo de 19 nucleótidos de longitud, en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7, 8, 9 del extremo 5'.

La cadena antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención es un romómero de doble extremo de 20 nucleótidos de longitud, en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 8, 9, 10 del extremo 5'. La cadena antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención es un romómero de doble extremo de 21 nucleótidos de longitud, en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'. La cadena antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención comprende una cadena sentido de 21 nucleótidos (nt) y una antisentido de 23 nucleótidos (nt), en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'; la cadena antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5', en donde un extremo del agente de ARNi es romo, mientras que el otro extremo comprende un saliente de 2 nucleótidos. Preferentemente, el extremo saliente de 2 nt está en el extremo 3' antisentido. Opcionalmente, el agente de ARNi comprende además un ligando (p. ej., $GalNAc_3$).

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención comprende una cadena sentido y una antisentido, en donde: la cadena sentido es de 25-30 residuos de nucleótidos de longitud, en donde a partir del nucleótido terminal 5' (posición 1) las posiciones 1 a 23 de dicha primera cadena comprenden al menos 8 ribonucleótidos; la cadena antisentido es de 36-66 residuos de

nucleótidos de longitud y, a partir del nucleótido terminal 3', comprende al menos 8 ribonucleótidos en las posiciones emparejadas con las posiciones 1- 23 de la cadena sentido para formar un dúplex; en donde al menos el nucleótido terminal 3' de la cadena antisentido no está emparejado con la cadena sentido, y hasta 6 nucleótidos terminales 3' consecutivos no están emparejados con la cadena sentido, formando de esta manera un extremo saliente monocatenario 3' de 1-6 nucleótidos; en donde el extremo 5' de la cadena antisentido comprende de 10-30 nucleótidos consecutivos que no están emparejados con la cadena sentido, formando de esta manera un extremo saliente monocatenario 5' de 10-30 nucleótidos; en donde al menos la cadena sentido 5' terminal y los nucleótidos terminales 3' están emparejados con nucleótidos de la cadena antisentido cuando las cadenas sentido y antisentido están alineadas para máxima complementariedad, formando de esta manera una región sustancialmente dúplex entre las cadenas sentido y antisentido; y la cadena antisentido es lo suficientemente complementaria a un ARN diana a lo largo de al menos 19 ribonucleótidos de longitud de la cadena antisentido para reducir la expresión génica diana cuando dicho ácido nucleico bicatenario se introduce en una célula de mamífero; y en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos, donde al menos uno de los motivos se produce en el sitio de escisión o cerca de este. La cadena antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de escisión o cerca de este.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención comprende cadenas sentido y antisentido, en donde dicho agente de ARNi comprende una primera cadena que tiene una longitud que es de al menos 25 y a lo máximo 29 nucleótidos y una segunda cadena que tiene una longitud que es a lo máximo de 30 nucleótidos con al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en la posición 11, 12, 13 del extremo 5'; en donde dicho extremo 3' de la primera cadena y dicho extremo 5' de dicha

segunda cadena forman un extremo romo y dicha segunda cadena es de 1-4 nucleótidos más larga en su extremo 3' que la primera cadena, en donde la región dúplex que tiene al menos 25 nucleótidos de longitud, y dicha segunda cadena es lo suficientemente complementaria a un ARNm diana a lo largo de al menos 19 nt de dicha segunda longitud de la cadena para reducir la expresión génica diana cuando el agente de ARNi se introduce en una célula de mamífero, y en donde la escisión Dicer de dicho ARNi preferiblemente da como resultado un ARNip que comprende dicho extremo 3' de dicha segunda cadena, lo que reduce la expresión del gen diana en el mamífero. Opcionalmente, el agente de ARNi comprende además un ligando (p. ej., $GalNAc_3$).

En una modalidad, la cadena sentido del agente de ARNi contiene al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde uno de los motivos ocurre en el sitio de escisión en la cadena sentido. Por ejemplo, la cadena sentido puede contener al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7-15 del extremo 5'.

En una modalidad, la cadena de antisentido del agente de ARNi puede contener además al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde uno de los motivos ocurre en el sitio de escisión o cerca de este en la cadena de antisentido. Por ejemplo, la cadena antisentido puede contener al menos un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos dentro de las posiciones 9-15 del extremo 5'.

Para un agente de ARNi que tiene una región dúplex de 17-23 nt de longitud, el sitio de escisión de la cadena antisentido está típicamente alrededor de las posiciones 10, 11 y 12 del extremo 5'. Por lo tanto, los motivos de tres modificaciones idénticas pueden ocurrir en las posiciones 9, 10, 11; las posiciones 10, 11, 12; las posiciones 11, 12, 13; las posiciones 12, 13, 14; o las posiciones 13, 14, 15 de la cadena antisentido, el conteo que comienza desde el 1er nucleótido desde el extremo 5' de la cadena antisentido, o, el conteo que comienza desde el 1er

nucleótido emparejado dentro de la región dúplex del extremo 5’ de la cadena antisentido. El sitio de escisión en la cadena antisentido también puede cambiar de acuerdo con la longitud de la región dúplex de ARNi desde el extremo 5’.

En algunas modalidades, el agente de ARNi comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, cada una con 14 a 30 nucleótidos, en donde la cadena sentido contiene al menos dos motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en donde al menos uno de los motivos se produce en o cerca del sitio de escisión dentro de la cadena y al menos uno de los motivos ocurre en otra porción de la cadena que se separa del motivo en el sitio de escisión en al menos un nucleótido. En una modalidad, la cadena de antisentido también contiene al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde al menos uno de los motivos ocurre en el sitio de escisión dentro de la cadena. La modificación en el motivo que ocurre en o cerca del sitio de escisión en la cadena sentido es diferente de la modificación en el motivo que ocurre en o cerca del sitio de escisión en la cadena antisentido.

En algunas modalidades, el agente de ARNi comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, cada una con 14 a 30 nucleótidos, en donde la cadena sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-F en tres nucleótidos consecutivos, en donde al menos uno de los motivos se produce en o cerca del sitio de escisión en la cadena. En una modalidad, la cadena antisentido contiene también al menos un motivo de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de escisión o cerca de este.

En algunas modalidades, el agente de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena de antisentido cada una de 14 a 30 nucleótidos, en donde la cadena de sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5’; y en donde la cadena de antisentido contiene al menos

un motivo de tres modificaciones 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una modalidad, el agente de ARNi de la invención comprende errores de emparejamiento con la diana, dentro del dúplex, o sus combinaciones. El error de emparejamiento puede ocurrir en la región de extremo saliente o en la región dúplex. El par de bases puede clasificarse en la base de su propensión a promover la disociación o fusión (p. ej., en la energía libre de asociación o disociación de un par particular, el enfoque más simple es examinar los pares sobre una base de par individual, aunque también se puede usar el siguiente vecino o análisis similar). En términos de promoción de la disociación: A:U se prefiere sobre G:C; G:U se prefiere sobre G:C; e I:C se prefiere sobre G:C (I=inosina). Los errores de emparejamiento, p. ej., los emparejamientos no canónicos o distintos de los canónicos (como se describe en la presente descripción) se prefieren sobre los emparejamientos canónicos (A:T, A:U, G:C); y los emparejamientos que incluyen una base universal se prefieren sobre los emparejamientos canónicos.

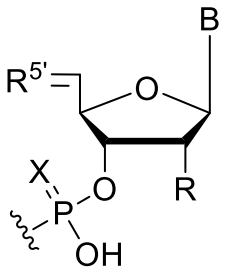
En una modalidad, el agente ARNi de la invención comprende al menos uno de los primeros 1, 2, 3, 4 o 5 pares de bases dentro de las regiones dúplex a partir del extremo 5' de la cadena antisentido se puede elegir independientemente del grupo de: A:U, G:U, I:C, y pares con errores de emparejamiento, p. ej., no canónicos o distintos de los pares canónicos o pares que incluyen una base universal, para promover la disociación de la cadena antisentido en el extremo 5' del dúplex.

En una modalidad, el nucleótido en la posición 1 dentro de la región dúplex del extremo 5' en la cadena antisentido se selecciona del grupo que consiste en A, dA, dU, U y dT. Alternativamente, al menos uno del primer par de bases 1, 2 o 3 dentro de la región dúplex desde el extremo 5' de la cadena antisentido es un par de bases AU. Por ejemplo, el primer

par de bases dentro de la región dúplex del extremo 5’ de la cadena antisentido es un par de bases AU.

En otra modalidad, el nucleótido en el extremo 3’ de la cadena sentido es desoxitimidina (dT). En otra modalidad, el nucleótido en el extremo 3’ de la cadena antisentido es desoxitimidina (dT). En una modalidad, hay una secuencia corta de nucleótidos de desoxitimidina, por ejemplo, dos nucleótidos dT en el extremo 3’ de la cadena sentido o antisentido.

En determinadas modalidades, las composiciones y métodos de la descripción incluyen una modificación de fosfonato de vinilo (VP) de un agente de ARNi como se describe en la presente descripción. En modalidades ilustrativas, un nucleótido modificado con 5’-fosfonato de vinilo de la descripción tiene la estructura:



en donde X es O o S;

R es hidrógeno, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-20} (*por ejemplo*, metoxi o n-hexadeciloxi);

$R^{5'}$ es =C(H)-P(O)$(OH)_2$ y el enlace doble entre el carbono C5’ y $R^{5'}$ está en la orientación *E* o *Z* (*por ejemplo*, orientación *E*); y

B es una nucleobase o una nucleobase modificada, opcionalmente donde B es adenina, guanina, citosina, timina o uracilo.

Un fosfonato de vinilo de esta descripción puede unirse a la cadena antisentido o de sentido de un ARNbc de la descripción. En determinadas modalidades, un fosfonato de vinilo

de esta descripción se une a la cadena antisentido de un ARNbc, opcionalmente en el extremo 5’ de la cadena antisentido del ARNbc.

Las modificaciones de fosfato de vinilo también se contemplan para las composiciones y métodos de esta descripción. Una estructura de fosfato de vinilo ilustrativa incluye la estructura anterior, donde R5’ es =C(H)-OP(O)(OH)2 y el enlace doble entre el carbono C5’ y R5’ está en la orientación E o Z (*por ejemplo*, orientación E).

En un aspecto, la invención se refiere a un agente de ARN bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana que tiene efectos inespecíficos reducidos como se describe en las patentes de Estados Unidos núms. 10,233448, 10,612,024, y 10,612,027, y las publicaciones de patentes de Estados Unidos núms. 2017/275626, 2019/241891, 2019/241893, y 2021/017519 cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia. Como se ejemplifica en la misma, un motivo que comprende, p. ej., un nucleótido desestabilizante térmicamente, p. ej., i) un nucleótido que forma un par de error de emparejamiento con el nucleótido opuesto en la cadena antisentido, ii) un nucleótido que tiene una modificación abásica, y/o iii) un nucleótido que tiene una modificación de azúcar, y colocado en un sitio opuesto a la región semilla (posiciones 2-8) puede introducirse en la cadena de sentido.

En una modalidad, el agente de ARNbc de la invención no contiene ninguna modificación 2’-F.

En una modalidad, la cadena sentido y/o cadena antisentido del agente de ARNbc comprende uno o más bloques de enlaces internucleotídicos de fosforotioato o metilfosfonato. En un ejemplo, la cadena sentido comprende un bloque de dos enlaces internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. En un ejemplo, la cadena antisentido comprende dos bloques de dos enlaces internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. Por ejemplo, los dos bloques de enlaces de internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato están separados por enlaces de internucleótidos de fosfato 16-18.

En una modalidad, cada una de las cadenas de sentido y de antisentido del agente de ARNbc tiene de 15 a 30 nucleótidos. En una modalidad, la cadena sentido tiene 19-22 nucleótidos y la cadena antisentido tiene 19-25 nucleótidos. En otro ejemplo, la cadena sentido tiene 21 nucleótidos y la cadena antisentido tiene 23 nucleótidos.

En una modalidad, el nucleótido en la posición 1 del extremo 5' de la cadena antisentido en el dúplex se selecciona del grupo que consiste en A, dA, dU, U y dT. En una modalidad, al menos uno del primer, segundo y tercer par de bases del extremo 5' de la cadena antisentido es un par de bases AU.

En una modalidad, la cadena antisentido del agente de ARNbc de la invención es 100 % complementaria a un ARN diana para hibridarlo e inhibe su expresión a través de la interferencia del ARN. En otra modalidad, la cadena antisentido del agente de ARNbc de la invención es al menos 95 %, al menos 90 %, al menos 85 %, al menos 80 %, al menos 75 %, al menos 70 %, al menos 65 %, al menos 60 %, al menos 55 %, o al menos 50 % complementario a un ARN diana.

En un aspecto, la invención se refiere a un agente de ARNbc como se define en la presente descripción capaz de inhibir la expresión de un gen diana. El agente de ARNbc comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, cada cadena tiene de 14 a 40 nucleótidos. La cadena sentido contiene al menos un nucleótido de desestabilización térmica, en donde al menos uno de dichos nucleótidos de desestabilización térmica se produce en o cerca del sitio opuesto a la región semilla de la cadena de antisentido (es decir, en las posiciones 2-8 del extremo 5' de la cadena antisentido, o en las posiciones 2-9 del extremo 5' de la cadena antisentido). Cada una de las modalidades y aspectos descritos en esta descripción con relación al ARNbc representado por la fórmula (I) también puede aplicarse al ARNbc que contiene el nucleótido térmicamente desestabilizante.

El nucleótido desestabilizante térmicamente puede producirse, por ejemplo, entre las posiciones 14-17 del extremo 5’ de la cadena sentido cuando la cadena sentido tiene 21 nucleótidos de longitud. La cadena antisentido contiene al menos dos ácidos nucleicos modificados que son más pequeños que una modificación 2’-OMe de demanda estérica. Preferentemente, los dos ácidos nucleicos modificados que son más pequeños que un 2’-OMe de demanda estérica están separados por 11 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, los dos ácidos nucleicos modificados están en las posiciones 2 y 14 del extremo 5’ de la cadena antisentido.

En una modalidad, el agente de ARNbc comprende al menos un ligando ASGPR. Por ejemplo, el ligando ASGPR comprende uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado bivalente o trivalente, tal como: En un ejemplo, el ligando ASGPR se une al extremo 3’ de la cadena de sentido.

Por ejemplo, el agente de ARNbc como se define en la presente descripción puede comprender i) un grupo que contiene fósforo en el extremo 5’ de la cadena sentido o cadena antisentido; ii) con dos modificaciones de enlace internucleotídico de fosforotioato dentro de la posición 1-5 de la cadena sentido (que se cuenta desde el extremo 5’ de la cadena sentido), y dos modificaciones de enlace internucleotídico de fosforotioato en las posiciones 1 y 2 y dos modificaciones de enlace internucleotídicos de fosforotioato dentro de las posiciones 18-23 de la cadena antisentido (que cuentan desde el extremo 5’ de la cadena antisentido); y iii) un ligando, como un ligando de ASGPR (p. ej., uno o más derivados de GalNAc) en el extremo 5’ o 3’ de la cadena sentido o cadena antisentido. Por ejemplo, el ligando puede estar en el extremo 3’ de la cadena sentido.

En una modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente; y

(iii) modificaciones 2'-F en las posiciones 1, 3, 5, 7, 9 a 11, 13, 17, 19 y 21, y modificaciones 2'-OMe en las posiciones 2, 4, 6, 8, 12, 14 a 16, 18 y 20 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3, 5, 9, 11 a 13, 15, 17, 19, 21, y 23, y modificaciones 2'F en las posiciones 2, 4, 6 a 8, 10, 14, 16, 18, 20, y 22 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-F en las posiciones 1, 3, 5, 7, 9 a 11, 13, 15, 17, 19 y 21, y modificaciones 2'-OMe en las posiciones 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 y 20 (contando desde el extremo 5'); y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3, 5, 7, 9, 11 a 13, 15, 17, 19, y 21 a 23, y modificaciones 2'F en las posiciones 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, y 20 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 6, 8, 10 y 12 a 21, modificaciones 2'-F en las posiciones 7, y 9, y un desoxinucleótido (por ejemplo, dT) en la posición 11 (contando desde el extremo 5'); y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17, y 19 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 4 a 6, 8, 10, 12, 14, 16, y 18 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 6, 8, 10, 12, 14, y 16 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 7, 9, 11, 13, y 15; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 y 21 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2 a 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, y 20 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 9, y 12 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 10, y 11; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3, 5, 7, 9, 11 a 13, 15, 17, 19, y 21 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, y 20 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-F en las posiciones 1, 3, 5, 7, 9 a 11, y 13, y modificaciones 2'-OMe en las posiciones 2, 4, 6, 8, 12, y 14 a 21; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3, 5 a 7, 9, 11 a 13, 15, 17 a 19 y 21 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 4, 8, 10, 14, 16, y 20 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17, y 19 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 3, 5, 7, 9 a 11, 13, 16, y 18; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 25 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 4, 6, 7, 9, 11 a 13, 15, 17, y 19 a 23, modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 3, 5, 8, 10, 14, 16, y 18, y desoxi-nucleótidos (*por ejemplo* dT) en las posiciones 24 y 25 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de cuatro nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 6, 8 y 12 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 7, y 9 a 11; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3 a 5, 7, 8, 10 a 13, 15, y 17 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 6, 9, 14, y 16 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 6, 8 y 12 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 7, y 9 a 11; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 23 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3 a 5, 7, 10 a 13, 15, y 17 a 23, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 21 y 22, y entre las posiciones de nucleótidos 22 y 23 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En otra modalidad particular, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 19 nucleótidos;

(ii) opcionalmente un ligando ASGPR unido al extremo 3', en donde dicho ligando ASGPR comprende tres derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado trivalente;

(iii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1 a 4, 6 y 10 a 19, y modificaciones 2'-F en las posiciones 5, y 7 a 9; y

(iv) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, y entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3 (contando desde el extremo 5');

y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 21 nucleótidos;

(ii) modificaciones 2'-OMe en las posiciones 1, 3 a 5, 7, 10 a 13, 15, y 17 a 21, y modificaciones 2'-F en las posiciones 2, 6, 8, 9, 14, y 16 (contando desde el extremo 5'); y

(iii) enlaces internucleotídicos de fosforotioato entre las posiciones de nucleótidos 1 y 2, entre las posiciones de nucleótidos 2 y 3, entre las posiciones de nucleótidos 19 y 20, y entre las posiciones de nucleótidos 20 y 21 (contando desde el extremo 5');

en donde los agentes de ARNbc tienen un extremo saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 18-23 nucleótidos;

(ii) tres modificaciones 2’-F consecutivas en las posiciones 7-15; y

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 18-23 nucleótidos;

(ii) al menos 2’-F modificaciones en cualquier parte de la cadena; y

(iii) al menos dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos (que se cuentan desde el extremo 5’);

en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipofílicos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y tienen dos nucleótidos que sobresalen en el extremo 3’ de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5’ de la cadena antisentido; o ambos extremos romos del dúplex.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 18-23 nucleótidos;

(ii) menos de cuatro modificaciones 2’-F;

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 18-23 nucleótidos;

(ii) a menos de doce modificaciones 2’-F; y

(iii) al menos dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos (que se cuentan desde el extremo 5’);

en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipofílicos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y tienen dos nucleótidos que sobresalen en el extremo 3’ de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5’ de la cadena antisentido; o ambos extremos romos del dúplex.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden:

(a) una cadena de sentido que tiene:

(i) una longitud de 19-35 nucleótidos;

(ii) menos de cuatro modificaciones 2’-F;

(b) una cadena antisentido que tiene:

(i) una longitud de 19-35 nucleótidos;

(ii) a menos de doce modificaciones 2’-F; y

(iii) al menos dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos (que se cuentan desde el extremo 5’);

en donde la región dúplex está entre 19 a 25 pares de bases (preferiblemente 19, 20, 21, o 22); y en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipofílicos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y tienen dos nucleótidos que sobresalen en el extremo 3’ de la cadena antisentido, y un extremo romo en el extremo 5’ de la cadena antisentido; o ambos extremos romos del dúplex.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden una cadena sentido y cadenas antisentido que tienen una longitud de 15-30 nucleótidos; al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos en la cadena antisentido (que se cuentan desde el extremo 5’); en donde la región dúplex está entre 19 a 25 pares de bases (preferentemente 19, 20, 21 o 22); en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipófilos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y en donde los agentes de ARNbc tienen menos de 20 %, menos del 15 % y menos del 10 % de nucleótidos no naturales.

Los ejemplos de nucleótidos no naturales incluyen nucleótidos acíclicos, LNA, HNA, CeNA, 2’-metoxietilo, 2’-O-alilo, 2’-C-alilo, 2’-desoxi, 2’-fluoro, 2’-O-N-metilacetamido (2’-O-NMA), un 2’-O-dimetilaminoetoxietilo (2'-O-DMAEOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), o 2'-ara-F, y otros.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden una cadena sentido y cadenas antisentido que tienen una longitud de 15-30 nucleótidos; al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos en la cadena antisentido (que se cuentan desde el extremo 5'); en donde la región dúplex está entre 19 a 25 pares de bases (preferentemente 19, 20, 21 o 22); en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipófilos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y en donde los agentes de ARNbc tienen más de 80 %, más del 85 % y más del 90 % de nucleótidos naturales, como 2'-OH, 2'-desoxi y 2'-OMe son nucleótidos naturales.

En una modalidad, los agentes de ARNbc de la presente invención comprenden una cadena sentido y cadenas antisentido que tienen una longitud de 15-30 nucleótidos; al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en los primeros cinco nucleótidos en la cadena antisentido (que se cuentan desde el extremo 5'); en donde la región dúplex está entre 19 a 25 pares de bases (preferentemente 19, 20, 21 o 22); en donde los agentes de ARNbc tienen uno o más restos lipófilos conjugados a una o más posiciones en al menos una cadena; y en donde los agentes de ARNbc tienen 100 % de nucleótidos naturales, como 2'-OH, 2'-desoxi y 2'-OMe son nucleótidos naturales.

Varias publicaciones describen el ARNpi multimérico y todas pueden usarse con el ARNi de la invención. Tales publicaciones incluyen WO2007/091269, Patente de Estados Unidos núm. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887, y WO2011/031520, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, se modifica 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 % o 30 % del agente de ARNi de la invención.

En algunas modalidades, cada una de las cadenas de sentido y antisentido del agente de ARNi se modifica independientemente con nucleótidos acíclicos, LNA, HNA, CeNA, 2'-

metoxietilo, 2’-O-metilo, 2’-O-alilo, 2’-C-alilo, 2’-desoxi, 2’-fluoro, 2'-O-N-metilacetamido (2'-O-NMA), a 2'-O-dimetilaminoetoxietil (2'-O-DMAEOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), o 2'-ara-F.

En algunas modalidades, cada una de las cadenas sentido y antisentido del agente de ARNi contiene al menos dos modificaciones diferentes.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc de la invención no contiene ninguna modificación 2’-F.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc de la invención contiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce modificaciones 2’-F. En un ejemplo, el agente de ARNbc de la invención contiene nueve o diez modificaciones 2’-F.

El agente ARNi de la invención puede comprender además al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. La modificación del enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato se puede producir en cualquier nucleótido de la cadena de sentido o la cadena antisentido, o ambas en cualquier posición de la cadena. Por ejemplo, la modificación del enlace internucleotídico se puede producir en cada nucleótido en la cadena de sentido o cadena antisentido; cada modificación del enlace internucleotídico se puede producir en un patrón alternante en la cadena de sentido o cadena antisentido; o la cadena de sentido o cadena antisentido puede contener ambas modificaciones del enlace internucleotídico en un patrón alternante. El patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la cadena de sentido puede ser el mismo o diferente de la cadena antisentido, y el patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la cadena de sentido puede tener un cambio con relación al patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la cadena antisentido.

En una modalidad, el ARNi comprende la modificación del enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato en la región de extremo saliente. Por ejemplo, la región de extremo saliente puede contener dos nucleótidos que tienen un enlace internucleotídico de

fosforotioato o metilfosfonato entre los dos nucleótidos. Las modificaciones del enlace internucleotídico también pueden realizarse para vincular los nucleótidos de extremo saliente con los nucleótidos emparejados terminales dentro de la región dúplex. Por ejemplo, al menos 2, 3, 4, o todos los nucleótidos de extremo saliente pueden enlazarse a través del enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato, y opcionalmente, puede haber enlaces internucleotídicos de fosforotioato o metilfosfonato adicionales que enlazan el nucleótido de extremo saliente con un nucleótido emparejado que está junto al nucleótido de extremo saliente. Por ejemplo, puede haber al menos dos enlaces intrenucleotídicos de fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los que dos de los tres nucleótidos son nucleótidos de extremo saliente, y el tercero es un nucleótido emparejado junto al nucleótido de extremo saliente. Preferentemente, estos tres nucleótidos terminales pueden estar en el extremo 3' de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, la cadena sentido y/o cadena antisentido del agente de ARNi comprende uno o más bloques de enlaces internucleotídicos de fosforotioato o metilfosfonato. En un ejemplo, la cadena sentido comprende un bloque de dos enlaces internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. En un ejemplo, la cadena antisentido comprende dos bloques de dos enlaces internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato. Por ejemplo, los dos bloques de enlaces de internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato están separados por enlaces de internucleótidos de fosfato 16-18.

En algunas modalidades, la cadena antisentido del agente de ARNi de la invención es 100 % complementaria a un ARN diana para hibridarlo e inhibe su expresión a través de la interferencia del ARN. En otra modalidad, la cadena antisentido del agente de ARNi de la invención es al menos 95 %, al menos 90 %, al menos 85 %, al menos 80 %, al menos 75 %, al menos 70 %, al menos 65 %, al menos 60 %, al menos 55 %, o al menos 50 % complementario a un ARN diana.

En un aspecto, la invención se refiere a un agente de ARNi capaz de inhibir la expresión de un gen diana. El agente de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, cada cadena tiene de 14 a 40 nucleótidos. La cadena sentido contiene al menos un nucleótido de desestabilización termica, en donde al menos uno de dichos nucleótidos de desestabilización térmica se produce en o cerca del sitio opuesto a la región semilla de la cadena de antisentido (es decir, en las posiciones 2-8 del extremo 5' de la cadena antisentido, o en las posiciones 2-9 del extremo 5' de la cadena antisentido). Por ejemplo, el nucleótido desestabilizante térmicamente ocurre entre las posiciones 14-17 del extremo 5' de la cadena sentido cuando la cadena sentido tiene 21 nucleótidos de longitud. La cadena antisentido contiene al menos dos ácidos nucleicos modificados que son más pequeños que una modificación 2'-OMe de demanda estérica. Preferentemente, los dos ácidos nucleicos modificados que son más pequeños que un 2'-OMe de demanda estérica están separados por 11 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, los dos ácidos nucleicos modificados están en las posiciones 2 y 14 del extremo 5' de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, el compuesto de la invención descrito en la presente descripción es un mimético de miARN. En un diseño, los miméticos de miARN son moléculas bicatenarias (p. ej., con una región dúplex de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 31 nucleótidos de longitud) y contienen una o más secuencias que tienen identidad con la cadena madura de un miARN determinado. Los miméticos de miARN bicatenarios tienen diseños similares a los descritos anteriormente para los ARNi bicatenarios. En algunas modalidades, un mimético de miARN comprende una región dúplex de entre 16 y 31 nucleótidos y uno o más de los siguientes patrones de modificación química: la cadena del sentido contiene modificaciones 2'-O-metilo de los nucleótidos 1 y 2 (que se cuentan desde el extremo 5' del oligonucleótido de sentido), y todos los C y U; las modificaciones de la cadena antisentido pueden comprender una modificación 2' F de todos los C y U, fosforilación del

extremo 5’ del oligonucleótido, y enlaces de internucleótidos estabilizados asociados con un saliente de 3' de 2 nucleótidos.

V. Cadenas de hidrocarburos C_{22}

Como se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos núm. 63/255,984, presentada el 15 de octubre de 2021 (todo el contenido de la cual se incorpora en la presente descripción como referencia), que incluye una cadena de hidrocarburo C_{22}, p. ej., saturada o insaturada, en una o más posiciones internas del agente de ARNbc aumenta la lipofilicidad del agente de ARNbc y proporciona una óptima hidrofobia para la administración in vivo potenciada de ARNbc a, p , ej., el tejido muscular y/o tejido adiposo.

Una forma de caracterizar la lipofilicidad es mediante el coeficiente de partición octanol-agua, logK_{ow}, donde K_{ow} es la relación de la concentración de una sustancia química en la fase de octanol a su concentración en la fase acuosa de un sistema de dos fases en equilibrio. El coeficiente de partición octanol-agua es una propiedad medida en laboratorio de una sustancia. Sin embargo, también puede predecirse mediante el uso de coeficientes atribuidos a los componentes estructurales de un químico que se calculan mediante el uso de métodos de primer principio o empíricos (véase, por ejemplo, Tetko et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1407-21 (2001), que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad). Proporciona una medida termodinámica de la tendencia de la sustancia a preferir un ambiente no acuoso o aceitoso en lugar de agua (es decir, su equilibrio hidrófilo/lipófilo). En principio, una sustancia química es de carácter lipofílico cuando su logK_{ow} excede el 0. Típicamente, el resto lipofílico posee un logK_{ow} que excede 1, que excede 1,5, que excede 2, que excede 3, que excede 4, que excede 5, o que excede 10. Por ejemplo, se prevé que el logK_{ow} de 6-amino hexanol, por ejemplo, sea de aproximadamente 0,7. Usando el mismo método, se prevé que el logK_{ow} de carbamato de colesterilo N-(hexan-6-ol) sea de 10,7.

La lipofilicidad de una molécula puede cambiar con respecto al grupo funcional que porta. Por ejemplo, la adición de un grupo hidroxilo o grupo amina al extremo de una cadena de hidrocarburos C_{22} puede aumentar o disminuir el valor del coeficiente de partición (p. ej., $logK_{ow}$) de la cadena de hidrocarburos C_{22}.

Alternativamente, la hidrofobia del agente de ARNbc, conjugado a una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}, puede medirse por sus características de unión a proteínas. Por ejemplo, la fracción no unida en el ensayo de unión a proteínas plasmáticas del agente de ARNbc puede determinarse para correlacionarse positivamente con la hidrofobia relativa del agente de ARNbc, que luego podría correlacionarse positivamente con la actividad de silenciamiento del agente de ARNbc.

En una modalidad, el ensayo de unión a proteínas plasmáticas determinado es un ensayo de desplazamiento de la movilidad electroforética (EMSA) que usa proteína de albúmina sérica humana. La hidrofobia del agente de ARNbc, medida por la fracción de ARNbc no unido en el ensayo de unión, excede 0,15, excede 0,2, excede 0,25, excede 0,3, excede 0,35, excede 0,4, excede 0,45 o excede 0,5 para una administración *in vivo* mejorada de ARNip.

En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un compuesto alifático, alicíclico, o polialicíclico es un compuesto alifático, cíclico tal como alicíclico, o policíclico tal como compuesto polialicíclico. La cadena de hidrocarburo puede comprender varios sustituyentes y/o uno o más heteroátomos, tales como un átomo de oxígeno o nitrógeno.

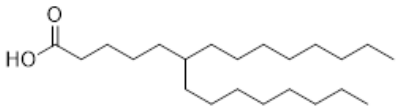
La una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} puede unirse al agente de ARNi mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye mediante una agrupación funcional ya presente en el resto lipofílico o introducida en el agente de ARNi, tal como un grupo hidroxi (por ejemplo, —CO—CH_2—OH). Los grupos funcionales ya presentes en la cadena de

hidrocarburos C_{22} o introducidos en el agente de ARNbc incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amina, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, tiol, azida, y alquino.

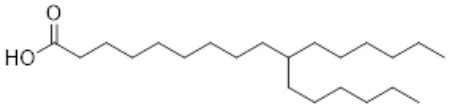
La conjugación del agente de ARNbc y la cadena de hidrocarburos C_{22} puede ocurrir, por ejemplo, a través de la formación de un enlace de éter o de éster carboxílico o carbamoil entre el hidroxi y un grupo alquilo R—, un grupo alcanoil RCO— o un grupo carbamoilo sustituido RNHCO—. El grupo alquilo R puede ser cíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o acíclico (por ejemplo, de cadena lineal o ramificado; y saturado o insaturado). El grupo alquilo R puede ser un grupo butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo u octadecilo, o similares.

En algunas modalidades, la cadena de hidrocarburos C_{22} se conjuga al agente de ARNbc a través de un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic (p. ej., un triazol de la cicloadición azida-alquino), o carbamato.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} es un ácido C_{22}, p. ej., el ácido C_{22} se selecciona del grupo que consiste en ácido docosanoico, ácido 6-octiltetradecanoico, ácido 10-hexilhexadecanoico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docohexaenoico, ácido todo-cis-13,16-docasadienoico, ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetetraenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico, y ácido cis-13-docosenoico.

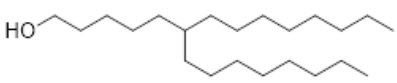


Ácido 6-octiltetradecanoico

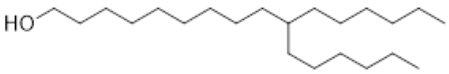


Ácido 10-hexilhexadecanoico

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un alcohol C_{22}, p. ej., el alcohol C_{22} se selecciona del grupo que consiste en 1-docosanol, 6-octiltetradecan-1-ol, 10-hexilhexadecan-1-ol, cis-13-docosen-1-ol, docosan-9-ol, docosan-2-ol, docosan-10-ol, docosan-11-ol, y cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol.



6-octiltetradecan-1-ol



10-hexilhexadecan-1-ol

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} no es ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanoico. En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} no es cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol. En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} no es ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanoico y no es cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es una amida C_{22}, p. ej., la amida C_{22} se selecciona del grupo que consiste en (E)-Docos-4-enamida, (E)-Docos-5-enamida, (Z)-Docos-9-enamida, (E)-Docos-11-enamida,12-Docosenamida, (Z)-Docos-13-enamida, (Z)-N-Hidroxi-13-docoseneamida, (E)-Docos-14-enamida, 6-cis-Docosenamida, 14-Docosenamida Docos-11-enamida, (4E,13E)-Docosa-4,13-dienamida, y (5E,13E)-Docosa-5,13-dienamida.

En determinadas modalidades, pueden incorporarse más de una cadena de hidrocarburos C_{22} en el agente de ARNi bicatenario, particularmente cuando las cadenas de hidrocarburos C_{22} tienen una lipofilia o hidrofobia baja. En una modalidad, se incorporan dos o más cadenas de hidrocarburos C_{22} en la misma cadena del agente de ARNi bicatenario. En una modalidad, cada cadena del agente ARNi bicatenario tiene una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} incorporadas. En una modalidad, dos o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se incorporan en la misma posición (es decir, la misma nucleobase, el mismo resto de azúcar, o el mismo enlace internucleosídico) del agente de ARNi bicatenario. Esto puede lograrse, por ejemplo, al conjugar las dos o más cadenas de hidrocarburo C_{22} saturadas o insaturadas mediante un portador, y/o conjugar las dos o más cadenas de hidrocarburo C_{22} mediante un enlazador ramificado, y/o conjugar las dos o más cadenas de hidrocarburo C_{22} mediante uno o más enlazadores, con uno o más enlazadores que enlazan las cadenas de hidrocarburo C_{22} consecutivamente.

La una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNi a través de un acoplamiento directo al riboazúcar del agente de ARNi. Alternativamente, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNi bicatenario a través de un enlazador o un portador.

En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} pueden conjugarse al agente de ARNi mediante uno o más enlazadores (ataduras).

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga al agente de ARNbc a través de un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic (p. ej., un triazol de la cicloadición azida-alquino), o carbamato.

A. Enlazadores/ataduras

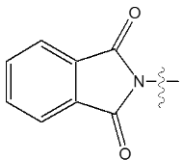
Los enlazadores/ataduras están conectados a una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} en un "punto de unión de atadura (TAP)". Los enlazadores/ataduras pueden incluir cualquier resto que contenga carbono C_1-C_{100}, (por ejemplo, C_1-C_{75}, C_1-C_{50}, C_1-C_{20}, C_1-C_{10}; C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 o C_{10}), y pueden tener al menos un átomo de nitrógeno. En determinadas modalidades, el átomo de nitrógeno forma parte de un grupo amino terminal o amido (NHC(O)-) en el enlazador/atadura, que puede servir como un punto de conexión para la entidad lipófila. Los ejemplos no limitados de enlazadores/ataduras (subrayados) incluyen TAP-$\underline{(CH_2)_nNH-}$; TAP-$\underline{C(O)(CH_2)_nNH-}$; TAP-$\underline{NR''''(CH_2)_nNH-}$, TAP-$\underline{C(O)-(CH_2)_n-C(O)-}$; TAP-$\underline{C(O)-(CH_2)_n-C(O)O-;}$ TAP-$\underline{C(O)-O-}$; TAP-$\underline{C(O)-(CH_2)_n-NH-C(O)-}$; TAP-$\underline{C(O)-(CH_2)_n-}$; TAP-$\underline{C(O)-NH-}$; TAP-$\underline{C(O)-}$; TAP-$\underline{(CH_2)_n-C(O)-}$; TAP-$\underline{(CH_2)_n-C(O)O-}$; TAP-$\underline{(CH_2)_n-}$; o TAP-$\underline{(CH_2)_n-NH-C(O)-;}$ en los que n es 1-20 (p. ej.,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20) y R'''' es alquilo C_1-C_6. Preferentemente, n es 5, 6 u 11. En otras modalidades, el nitrógeno puede formar parte de un grupo oxiamino terminal, p. ej., -ONH_2, o grupo hidrazino, -$NHNH_2$. El enlazador/atadura puede sustituirse opcionalmente, p. ej., con hidroxi, alcoxi, perhaloalquilo, y/u opcionalmente insertado con uno o más heteroátomos adicionales, p. ej., N, O, o S. Los ligandos atados preferidos pueden incluir, p. ej., TAP-$\underline{(CH_2)_nNH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{C(O)(CH_2)_nNH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{NR''''(CH_2)_nNH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{(CH_2)_nONH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{C(O)(CH_2)_nONH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{NR''''(CH_2)_nONH(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{(CH_2)_nNHNH_2(LIGANDO)}$, TAP-$\underline{C(O)(CH_2)_nNHNH_2(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{NR''''(CH_2)_nNHNH_2(LIGANDO)}$; TAP-$\underline{C(O)-(CH_2)_n-}$

C(O)(LIGANDO); TAP-C(O)-$(CH_2)_n$-C(O)O(LIGANDO); TAP-C(O)-O(LIGANDO); TAP-C(O)-$(CH_2)_n$-NH-C(O)(LIGANDO); TAP-C(O)-$(CH_2)_n$(LIGANDO); TAP-C(O)-NH(LIGANDO; TAP-C(O)(LIGANDO); TAP-$(CH_2)_n$-C(O) (LIGANDO); TAP-$(CH_2)_n$-C(O)O(LIGANDO); TAP-$(CH_2)_n$(LIGANDO); o TAP-$(CH_2)_n$-NH-C(O)(LIGANDO). En algunas modalidades, los enlazadores/ataduras amino terminadas(por ejemplo, NH_2, ONH_2, NH_2NH_2) pueden formar un enlace imino (*es decir,* C=N) con el ligando. En algunas modalidades, los enlazadores/ataduras amino terminadas (por ejemplo, NH_2, ONH_2, NH_2NH_2) pueden acilarse, por ejemplo, con $C(O)CF_3$.

En algunas modalidades, el enlazador/atadura puede terminar con un grupo mercapto (es decir, SH) o una olefina (por ejemplo, $CH=CH_2$). Por ejemplo, la atadura puede ser TAP-$(CH_2)_n$-SH, TAP-C(O)$(CH_2)_n$SH, TAP-$(CH_2)_n$-$(CH=CH_2)$, o TAP-C(O)$(CH_2)_n(CH=CH_2)$, en el cual n puede ser como se describe en otra parte. La atadura puede sustituirse opcionalmente, p. ej., con hidroxi, alcoxi, perhaloalquilo, y/o insertarse opcionalmente con uno o más heteroátomos adicionales, p. ej., N, O, o S. El enlace doble puede ser *cis* o *trans* o *E* o *Z*.

En otras modalidades, el enlazador/atadura puede incluir un resto electrófilo, preferentemente en la posición terminal del enlazador/atadura. Los restos electrófilos ilustrativos incluyen, p. ej., un aldehído, haluro de alquilo, mesilato, tosilato, nosilato, o brosilato, o un éster de ácido carboxílico activado, p. ej., un éster de NHS, o un éster de pentafluorofenilo. Los enlazadores/ataduras preferidas (subrayados) incluyen TAP-$(CH_2)_n$CHO; TAP-C(O)$(CH_2)_n$CHO; o TAP-NR''''$(CH_2)_n$CHO, en que n es 1-6 y R'''' es alquilo C_1-C_6; o TAP-$(CH_2)_n$C(O)ONHS; TAP-C(O)$(CH_2)_n$C(O)ONHS; o TAP-NR''''$(CH_2)_n$C(O)ONHS, en que n es 1-6 y R'''' es alquilo C_1-C_6; TAP-$(CH_2)_n$C(O)OC_6F_5; TAP-C(O)$(CH_2)_n$C(O) OC_6F_5; o TAP-NR''''$(CH_2)_n$C(O) OC_6F_5, en que n es 1-11 y R'''' es alquilo C_1-C_6; o -$(CH_2)_n$$CH_2$LG; TAP-C(O)$(CH_2)_n$$CH_2$LG; o TAP-NR''''$(CH_2)_n$$CH_2$LG, en que n puede ser como se describe en otra parte y R'''' es alquilo C_1-C_6 (LG puede ser un grupo saliente, p. ej., haluro, mesilato, tosilato,

nosilato, brosilato). La atadura puede llevarse a cabo acoplando un grupo nucleófilo de un ligando, p. ej., un grupo tiol o amino con un grupo electrófilo en la atadura.

En otras modalidades, puede ser deseable que el monómero incluya un grupo ftalimido (K) en la posición terminal del enlazador/atadura 

K .

En otras modalidades, otros grupos amino protegidos pueden estar en la posición terminal del enlazador/atadura, p. ej., aloc, monometoxi tritil (MMT), trifluoroacetilo, Fmoc, o aril sulfonilo (p. ej., la porción de arilo puede ser *orto* -nitrofenilo u *orto, para* -dinitrofenilo).

Cualquiera de los enlazadores/ataduras descritas en la presente descripción pueden incluir además uno o más grupos de enlace adicionales, p. ej., $-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-SS-$, $-(CH_2)_n-$, o -(CH=CH)-.

B. Enlazadores/ataduras escindibles

En algunas modalidades, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible redox, un enlazador escindible ácido, un enlazador escindible esterasa, un enlazador escindible fosfatasa, o un enlazador escindible peptidasa.

En una modalidad, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible de manera reductora (p. ej., un grupo disulfuro).

En una modalidad, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible ácido (p. ej., un grupo de hidrazona, un grupo éster, un grupo acetal, o un grupo cetal).

En una modalidad, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible de esterasa (p. ej., un grupo éster).

En una modalidad, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible de fosfatasa (p. ej., un grupo fosfato).

En una modalidad, al menos uno de los enlazadores/ataduras puede ser un enlazador escindible de peptidasa (p. ej., un grupo peptídico).

Los grupos de enlace escindibles son susceptibles a agentes de escisión, p. ej., pH, potencial redox o la presencia de moléculas degradantes. Generalmente, los agentes de escisión son más prevalentes o se encuentran en niveles o actividades más altos dentro de las células que en el suero o la sangre. Los ejemplos de tales agentes degradantes incluyen: agentes redox que se seleccionan para sustratos particulares o que no tienen especificidad de sustrato, que incluye, *por ejemplo*, enzimas oxidativas o reductoras o agentes reductores tales como mercaptanos, presente en las células, que puede degradar un grupo de enlace escindible redox mediante la reducción; esterasas; endosomas o agentes que pueden crear un entorno ácido, *por ejemplo*, los que dan como resultado un pH de cinco o inferior; enzimas que pueden hidrolizar o degradar un grupo de enlace escindible por ácido al actuar como un ácido general, peptidasas (que pueden ser específicas del sustrato), y las fosfatasas.

Un grupo de enlace escindible, tal como un enlace disulfuro puede ser susceptible al pH. El pH del suero humano es de 7,4, mientras que el pH intracelular medio es ligeramente inferior, que varía de aproximadamente 7,1-7,3. Los endosomas tienen un pH más ácido, en el rango de 5,5 a 6,0, y los lisosomas tienen un pH aún más ácido en aproximadamente 5,0. Algunas ataduras tendrán un grupo de enlace que se escinde a un pH preferido, liberando así el agente de ARNi de un ligando (por ejemplo, un ligando de direccionamiento o permeable a la célula, tal como colesterol) dentro de la célula, o dentro del compartimento deseado de la célula.

Una unión química (por ejemplo, un grupo enlazador) que une un ligando a un agente de ARNi puede incluir un enlace disulfuro. Cuando el complejo de agente ARNi/ligando se

absorbe en la célula mediante endocitosis, el entorno ácido del endosoma provocará que el enlace disulfuro se escinda, liberando así el agente de ARNi del ligando (Quintana et al., *Pharm Res,1*9:1310-1316, 2002; Patri et al.,*Curr. Opin. Mon. Biol,6*:466-471, 2002). El ligando puede ser un ligando de direccionamiento o un segundo agente terapéutico que puede complementar los efectos terapéuticos del agente de ARNi.

Una atadura puede incluir un grupo de enlace escindible que es escindible por una enzima particular. El tipo de grupo de enlace incorporado en una atadura puede depender de la célula a la que se va a dirigir el agente ARNi. Por ejemplo, un agente de ARNi que se dirige a un ARNm en células hepáticas puede conjugarse a una atadura que incluye un grupo éster. Las células hepáticas son ricas en esterasas y, por lo tanto, la atadura se escinde de forma más eficiente en las células hepáticas que en los tipos de células que no son ricas en esterasa. La escisión de la atadura libera el agente de ARNi de un ligando que se une al extremo distal de la atadura, lo que potencialmente mejora la actividad de silenciamiento del agente de ARNi. Otros tipos de células ricas en esterasas incluyen células del pulmón, la corteza renal y los testículos.

Las ataduras que contienen enlaces peptídicos pueden conjugarse con agentes de ARNi diana a tipos de células ricas en peptidasas, tales como células hepáticas y sinoviocitos. Por ejemplo, un agente de ARNi dirigido a sinoviocitos, tal como para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide), puede conjugarse a una atadura que contiene un enlace peptídico.

En general, la idoneidad de un grupo de enlace escindible candidato puede evaluarse probando la capacidad de un agente degradante (o condición) para escindir el grupo de enlace candidato. También será conveniente probar el grupo de enlace escindible candidato para la capacidad de resistir la escisión en la sangre o cuando está en contacto con otro tejido no diana, p. ej, tejido al que el agente de ARNi estaría expuesto cuando se administra a un sujeto.

Por lo tanto, se puede determinar la susceptibilidad relativa a la escisión entre una primera y una segunda condición, donde la primera se selecciona para indicar la escisión en una célula diana y la segunda se selecciona para indicar la escisión en otros tejidos o fluidos biológicos, *por ejemplo*, sangre o suero. Las evaluaciones pueden llevarse a cabo en sistemas libres de células, en células, en cultivo celular, en cultivo de órganos o tejidos, o en todo el animal. Puede ser útil realizar evaluaciones iniciales en condiciones de cultivo o sin células y confirmar mediante evaluaciones adicionales en todo el animal. En modalidades preferidas, los compuestos candidatos útiles se escinden al menos aproximadamente 2, 4, 10, o 100 veces más rápido en la célula (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones intracelulares) en comparación con la sangre o el suero (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones extracelulares).

C. Grupos de enlace escindibles Redox

Una clase de grupos de unión escindibles son grupos de unión escindibles redox que se escinden tras la reducción u oxidación. Un ejemplo de grupo de enlace escindible de manera reductiva es un grupo de enlace de disulfuro (—S—S—). Para determinar si un grupo de enlace escindible candidato es un “grupo de enlace escindible de manera reductiva” adecuado, o por ejemplo es adecuado para usar con un resto de ARNi particular y un agente de direccionamiento particular, se pueden buscar los métodos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, un candidato puede evaluarse por incubación con ditiotreitol (DTT) u otro agente reductor mediante el uso de reactivos conocidos en la técnica, que imitan la velocidad de escisión que se observaría en una célula, *por ejemplo*, una célula diana. Los candidatos también pueden evaluarse en condiciones que se seleccionan para imitar las condiciones de sangre o suero. En una modalidad preferida, los compuestos candidatos se escinden como máximo en 10 % en la sangre. En modalidades preferidas, los compuestos

candidatos útiles se degradan al menos aproximadamente 2, 4, 10, o 100 veces más rápido en la célula (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones intracelulares) en comparación con la sangre (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones extracelulares). La velocidad de escisión de compuestos candidatos puede determinarse usando ensayos de cinética enzimática estándar en condiciones elegidas para imitar medios intracelulares y en comparación con condiciones elegidas para imitar medios extracelulares.

D. Grupos de enlace escindible basados en fosfato

Grupos de enlace a base de fosfato se escinden por agentes que degradan o hidrolizan el grupo fosfato. Un ejemplo de un agente que escinde los grupos fosfatos en las células son enzimas tales como las fosfatasas en las células. Ejemplos de grupos de enlace basados en fosfato son —O—P(O)(ORk)-O—, —O—P(S)(ORk)-O—, —O—P(S)(SRk)-O—, —S—P(O)(ORk)-O—, —O—P(O)(ORk)-S—, —S—P(O)(ORk)-S—, —O—P(S)(ORk)-S—, —S—P(S)(ORk)-O—, —O—P(O)(Rk)-O—, —O—P(S)(Rk)-O—, —S—P(O)(Rk)-O—, —S—P(S)(Rk)-O—, —S—P(O)(Rk)-S—, —O—P(S)(Rk)-S—. Las modalidades preferidas son—O—P(O)(OH)—O—, —O—P(S)(OH)—O—, —O—P(S)(SH)—O—, —S—P(O)(OH)—O—, —O—P(O)(OH)—S—, —S—P(O)(OH)—S—, —O—P(S)(OH)—S—, —S—P(S)(OH)—O—, —O—P(O)(H)—O—, —O—P(S)(H)—O—, —S—P(O)(H)—O—, —S—P(S)(H)—O—, —S—P(O)(H)—S—, —O—P(S)(H)—S—. Una modalidad preferida es -O-P(O)(OH)-O-. Estos candidatos pueden evaluarse usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

E. Grupos de enlace escindibles por ácido

Grupos de enlace escindible por ácido son grupos de enlace que se escinden en condiciones ácidas. En modalidades preferidas, los grupos de enlace escindibles por ácido se escinden en un entorno ácido con un pH de aproximadamente 6,5 o inferior (*por ejemplo*,

aproximadamente 6,0, 5,5, 5,0 o inferior), o por agentes tales como enzimas que pueden actuar como un ácido general. En una célula, los orgánulos de pH bajo específicos, tales como endosomas y lisosomas pueden proporcionar un entorno de escisión para grupos de enlace escindibles por ácido. Los ejemplos de grupos de enlace escindibles por ácido incluyen, de modo no taxativo, hidrazonas, cetales, acetales, ésteres y ésteres de aminoácidos. Los grupos escindibles por ácido pueden tener la fórmula general -C=NN-, C(O)O, o -OC(O). Una modalidad preferida es cuando el carbono unido al oxígeno del éster (el grupo alcoxi) es un grupo arilo, grupo alquilo sustituido, o grupo alquilo terciario tal como dimetilpentilo o t-butilo. Estos candidatos pueden evaluarse usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

F. Grupos de enlace basados en ésteres

Grupos de enlace basado en ésteres se escinden por enzimas tales como esterasas y amidasas en las células. Los ejemplos de grupos de enlace escindible basados en ésteres incluyen, de modo no taxativo, ésteres de los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno. Los grupos de enlace escindibles por éster tienen la fórmula general -C(O)O-, o -OC(O)-. Estos candidatos pueden evaluarse usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

G. Grupos de escisión basados en péptidos

Grupos de enlace basados en péptidos se escinden por enzimas tales como peptidasas y proteasas en células. Los grupos de enlace escindibles basados en péptidos son enlaces peptídicos formados entre aminoácidos para producir oligopéptidos (por ejemplo, dipéptidos, tripéptidos, etc.) y polipéptidos. Los grupos escindibles basados en péptidos no incluyen el grupo amida (-C(O)NH-). El grupo amida puede formarse entre cualquier alquileno, alquenileno o alquineleno. Un enlace peptídico es un tipo especial de enlace amida formado entre aminoácidos para producir péptidos y proteínas. El grupo escindible basado en péptidos

generalmente se limita al enlace peptídico (*es decir*, el enlace amida) formado entre aminoácidos que producen péptidos y proteínas y no incluye todo el grupo funcional amida. Los grupos de enlace escindibles peptídicos tienen la fórmula general $NHCHR^1C(O)NHCHR^2C(O)$—, donde R^1 y R^2 son los grupos R de los dos aminoácidos adyacentes. Estos candidatos pueden evaluarse usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

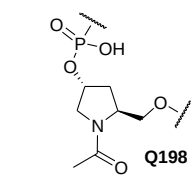
H. Enlazadores/ataduras bioescindibles

Los enlazadores también pueden incluir enlazadores bioescindibles que son enlazadores de nucleótidos y no nucleótidos o combinaciones de estos que conectan dos partes de una molécula, por ejemplo, una o ambas cadenas de dos moléculas de ARNip individuales para generar un bis(ARNip). En algunas modalidades, la mera interacción electrostática o de apilamiento entre dos ARNip individuales puede representar un enlazador. Los enlazadores no nucleótidos incluyen ataduras o enlazadores derivados de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, y derivados de estos, alifáticos, alicíclicos, hetercíclicos, y combinaciones de estos.

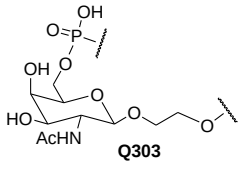
En algunas modalidades, al menos uno de los enlazadores (ataduras) es un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida, monosacáridos u oligosacáridos de galactosamina funcionalizados, glucosamina, glucosa, galactosa, y manosa, y combinaciones de estos.

En una modalidad, el enlazador de carbohidratos bioescindible puede tener de 1 a 10 unidades de sacáridos, que tienen al menos un enlace anomérico capaz de conectar dos unidades de ARNip. Cuando hay dos o más sacáridos presentes, estas unidades pueden enlazarse a través de enlaces de azúcar 1-3, 1-4, o 1-6, o a través de cadenas de alquilo.

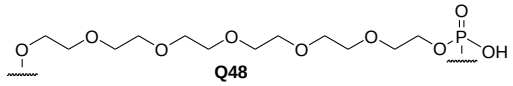
Los enlazadores bioescindibles ilustrativos incluyen:



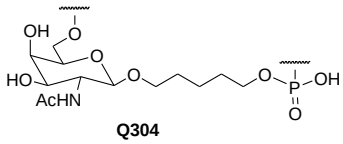
Q198



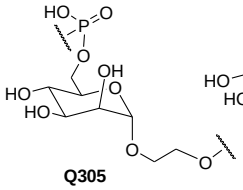
Q303



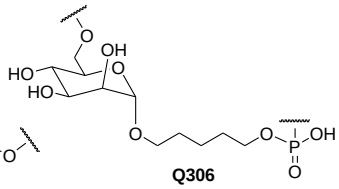
Q48



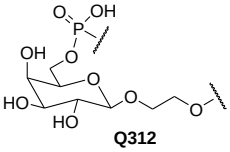
Q304



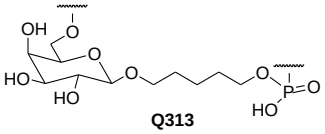
Q305



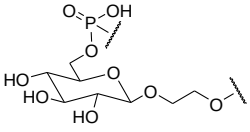
Q306



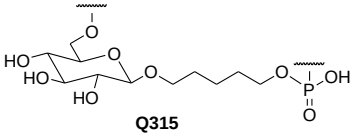
Q312



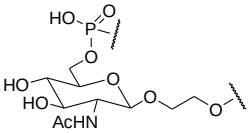
Q313



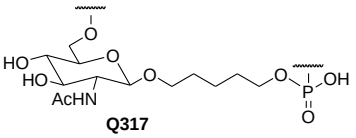
Q314



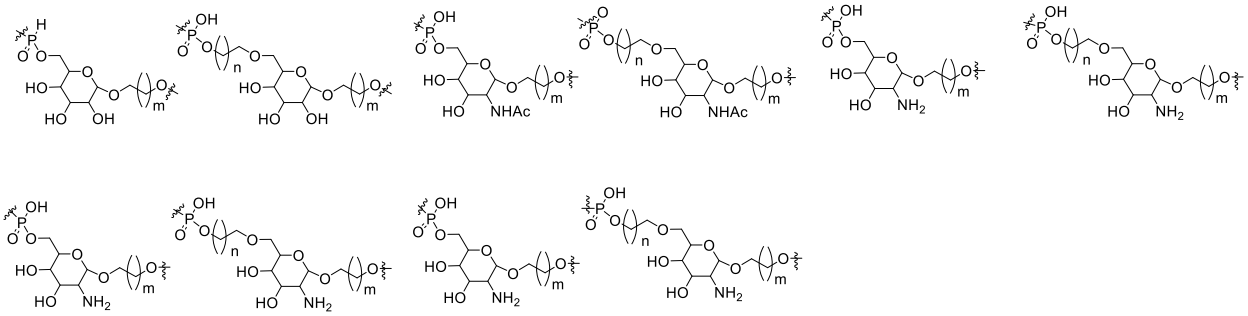
Q315

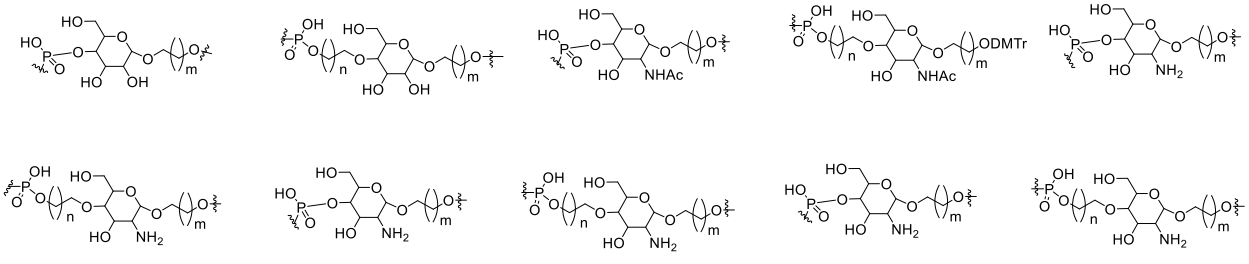


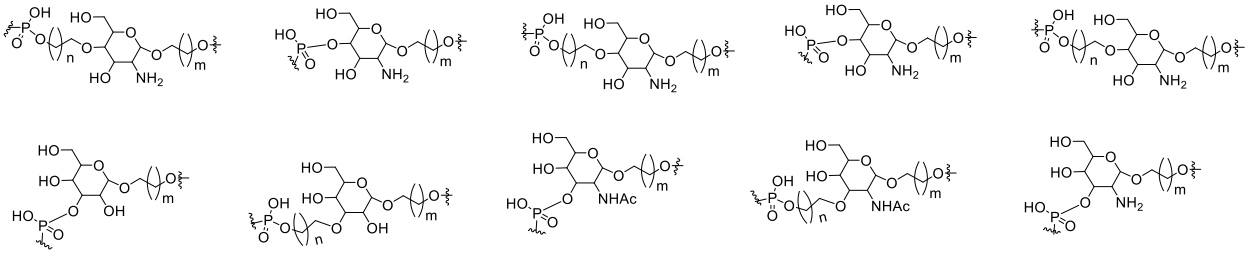
Q316

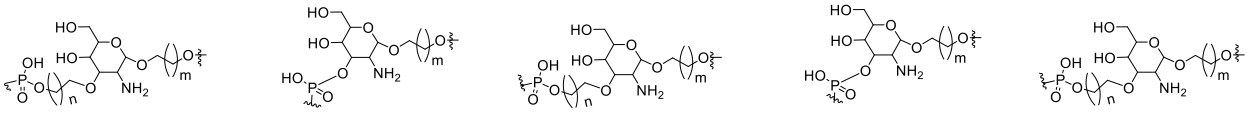


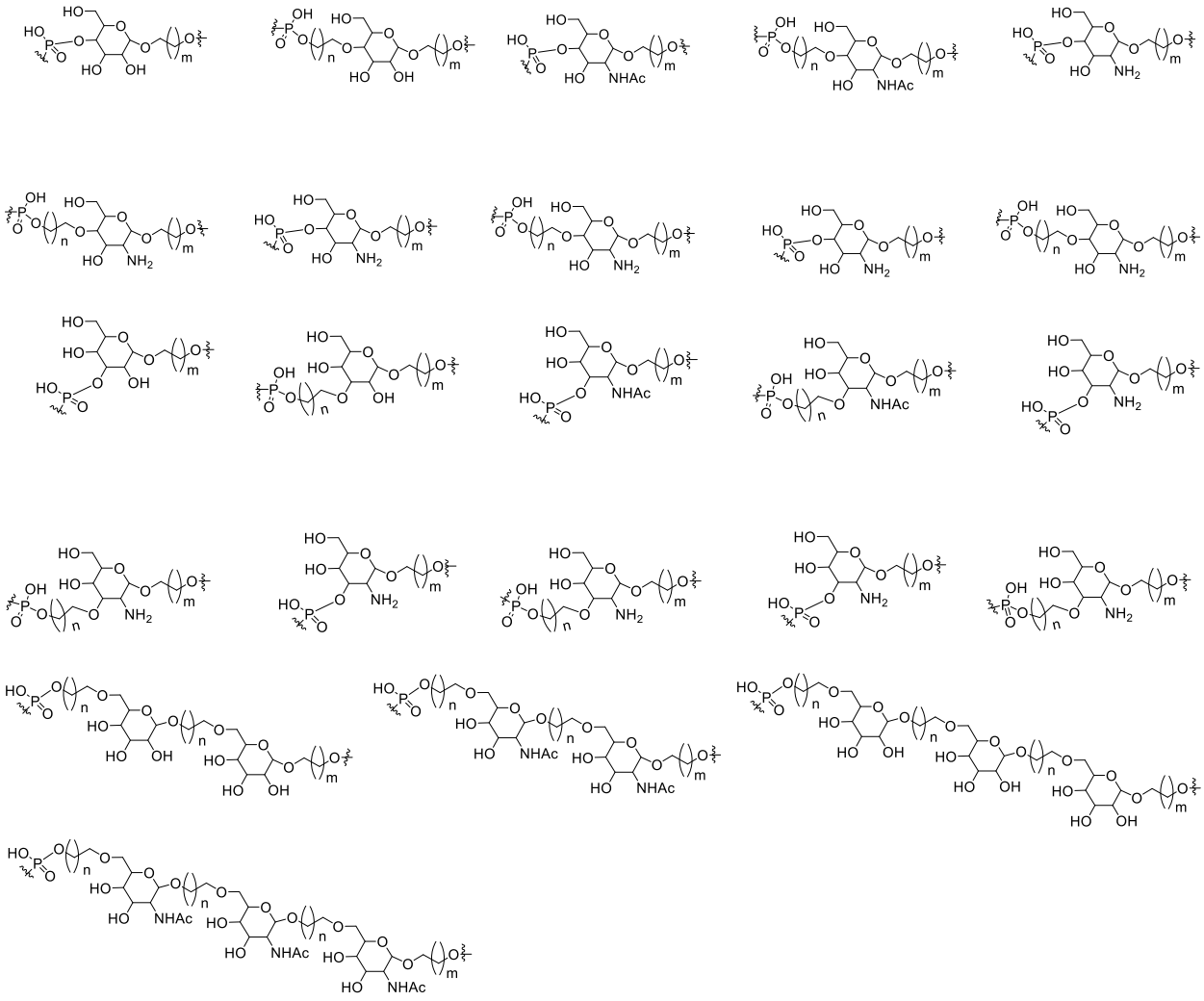
Q317

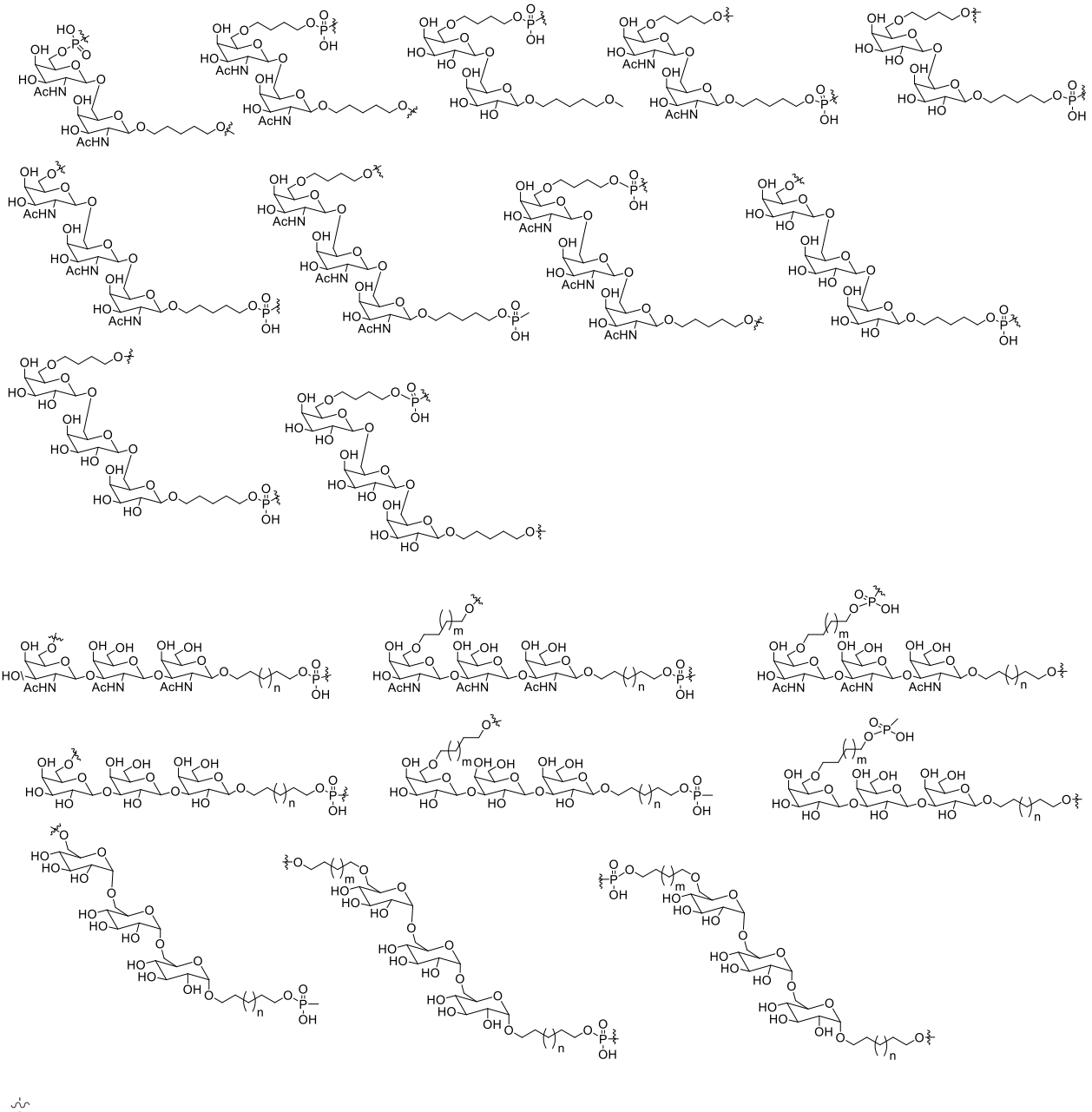












y

.

5

Se puede encontrar más análisis sobre los enlazadores bioescindibles en la solicitud de PCT núm. PCT/US18/14213, titulada “Endosomal Cleavable Linkers,” presentada el 18 de enero de 2018, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia.

I. Portadores

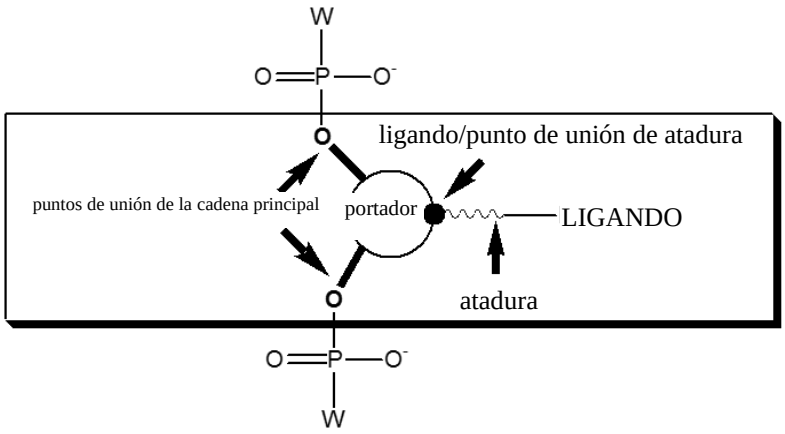
En determinadas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNi a través de un portador que reemplaza uno o más nucleótidos.

El portador puede ser un grupo cíclico o un grupo acíclico. En una modalidad, el grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo, y decalin. En una modalidad, el grupo acíclico es un resto basado en una estructura principal de serinol o estructura principal de dietanolamina.

En algunas modalidades, el portador reemplaza uno o más nucleótidos en la(s) posición(es) interna(s) del agente de ARNbc.

En otras modalidades, el portador reemplaza los nucleótidos en el extremo terminal de la cadena sentido o cadena antisentido. En una modalidad, el portador reemplaza el nucleótido terminal en el extremo 3’ de la cadena sentido, lo que funciona así como una caperuza de extremo que protege el extremo 3’ de la cadena sentido. En una modalidad, el portador es un grupo cíclico con una amina, por ejemplo, el portador puede ser pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofuranilo o decalinilo.

Una subunidad de ribonucleótido en la que el azúcar ribosa de la subunidad se ha remplazado de esta manera se denomina en la presente descripción como una subunidad de modificación de remplazo de ribosa (RRMS). El portador puede ser un resto cíclico o acíclico e incluir dos "puntos de unión de la cadena principal" (por ejemplo, grupos hidroxilo) y un ligando (por ejemplo, el resto lipófilo). La una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden acoplarse directamente al portador o indirectamente acoplarse al portador mediante un enlazador/atadura intermedia, como se describió anteriormente.

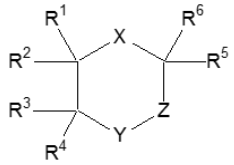


La subunidad de monómero conjugado con ligando puede ser la subunidad terminal 5' o 3' de la molécula de ARNi, es decir, uno de los dos grupos "W" puede ser un grupo hidroxilo, y el otro grupo "W" puede ser una cadena de dos o más ribonucleótidos no modificados o modificados. Alternativamente, la subunidad de monómero conjugado con ligando puede ocupar una posición interna, y ambos grupos "W" pueden ser uno o más ribonucleótidos no modificados o modificados. Más de una subunidad de monómero conjugado con ligando puede estar presente en un agente de ARNi.

a. Monómeros a base de reemplazo de azúcar, p. ej., monómeros conjugados con ligando (cíclicos)

Los monómeros cíclicos basados en el reemplazo del azúcar, p. ej., monómeros

conjugados con ligandos basados en el reemplazo del azúcar, también se denominan en la presente descripción compuestos monómeros de RRMS. Los portadores pueden tener la fórmula general (**LCM-2**) proporcionada a continuación (en esa estructura los puntos de acoplamiento de la estructura principal preferidos pueden elegirse de R^1 o R^2; R^3 o R^4; o R^9 y R^{10} si Y es CR^9R^{10} (se eligen dos posiciones para dar dos puntos de acoplamiento de la estructura principal, p. ej., R^1 y R^4, o R^4 y R^9)). Los puntos de unión de atadura preferidos incluyen R^7; R^5 o R^6 cuando X es CH_2. Los portadores se describen a continuación como una entidad, que puede incorporarse en una cadena. Por lo tanto, se entiende que las estructuras también abarcan las situaciones en donde una (en el caso de una posición terminal) o dos (en el caso de una posición interna) de los puntos de unión, p. ej., R^1 o R^2; R^3 o R^4; o R^9 o R^{10} (cuando Y es CR^9R^{10}), se conecta al fosfato, o fosfato modificado, p. ej., cadena principal que contiene azufre. Por ejemplo, uno de los grupos R mencionados anteriormente puede ser -CH_2-, en donde un enlace se conecta al portador y uno a un átomo de cadena principal, por ejemplo, un oxígeno enlazador o un átomo de fósforo central.



(**LCM-2**)

en donde:

X es $N(CO)R^7$, NR^7 o CH_2;

Y es NR^8, O, S, CR^9R^{10};

Z es $CR^{11}R^{12}$ o está ausente;

Cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, y R^{10} es, independientemente, H, OR^a, o $(CH_2)_n$ OR^b, siempre que al menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, y R^{10} sean OR^a y/o $(CH_2)_n$ OR^b;

Cada uno de R^5, R^6, R^{11}, y R^{12} es, independientemente, un ligando, H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{13}, o $C(O)NHR^7$; o R^5 y R^{11} juntos son cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con R^{14};

R^7 puede ser un ligando, p. ej., R^7 puede ser R^d, o R^7 puede ser un ligando atado indirectamente al portador, p. ej., a través de un resto de atadura, p. ej., alquilo C_1-C_{20} sustituido con $NR^c R^d$; o alquilo C_1-C_{20} sustituido con $NHC(O)R^d$;

R^8 es H o alquilo C_1-C_6;

R^{13} es hidroxi, alcoxi C_1-C_4, o halo;

R^{14} es $NR^c R^7$;

R^{15} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano, o alquenilo C_2-C_6;

R^{16} es alquilo C_1-C_{10};

R^{17} es un reactivo de soporte en fase sólida o líquida;

L es $-C(O)(CH_2)_qC(O)-$, o $-C(O)(CH_2)_qS-$;

R^a es un grupo protector, p. ej., CAr_3; (p. ej., un grupo dimetoxitritilo) o $Si(X^{5'})(X^{5''})(X^{5'''})$ en el cual $(X^{5'})$,$(X^{5''})$, y $(X^{5'''})$ son como se describe en otra parte.

R^b es $P(O)(O^-)H$, $P(OR^{15})N(R^{16})_2$ o $L\text{-}R^{17}$;

R^c es H o alquilo C_1-C_6;

R^d es H o un ligando;

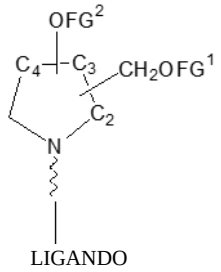
Cada Ar es, independientemente, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4;

n es 1-4; y q es 0-4.

Los portadores ilustrativos incluyen aquellos en los que, p. ej., X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es CR^9R^{10}, y Z es ausente; o X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es CR^9R^{10}, Z es $CR^{11}R^{12}$; o X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es NR^8, y Z es $CR^{11}R^{12}$; o X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es O, y Z es $CR^{11}R^{12}$; o X es CH_2; Y es CR^9R^{10}; Z es $CR^{11}R^{12}$, y R^5 y R^{11} juntos forman cicloalquilo C_6 (**H**, z = 2), o el sistema de

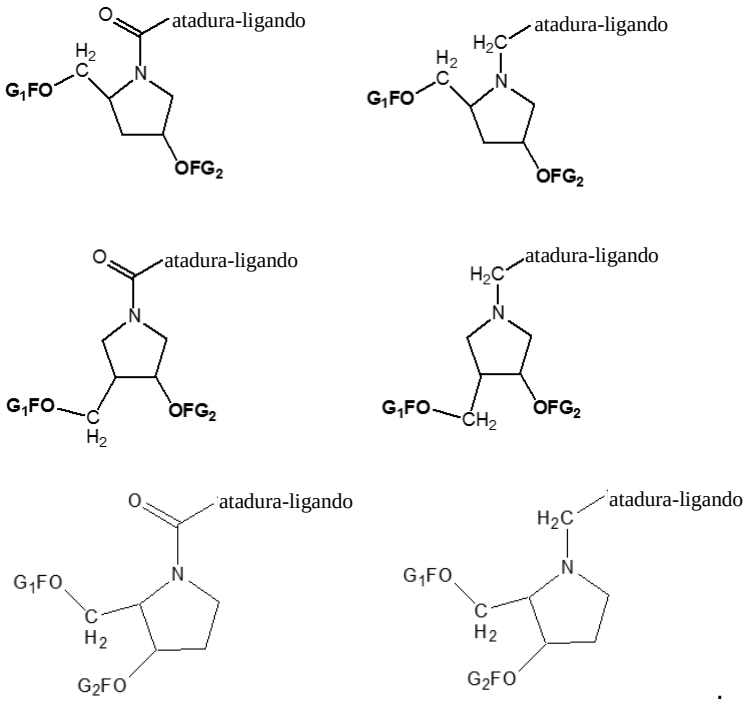
anillo indano, p. ej., X es CH_2; Y es CR^9R^{10}; Z es $CR^{11}R^{12}$, y R^5 y R^{11} juntos forman cicloalquilo C_5 (**H**, z = 1).

En determinadas modalidades, el portador puede basarse en el sistema de anillo de pirrolina o el sistema de anillo de 4-hidroxiprolina, *p. ej.,* X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es CR^9R^{10}, y Z



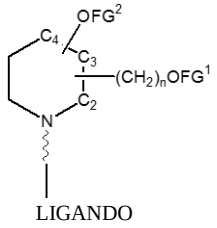
es ausente (**D**). **D** . OFG^1 se une preferentemente a un carbono primario, p. ej., un grupo alquileno exocíclico, p. ej., un grupo metileno, conectado a uno de los carbonos en el anillo de cinco miembros ($-CH_2OFG^1$ en **D**). OFG^2 se une preferentemente directamente a uno de los carbonos en el anillo de cinco miembros ($-OFG^2$ en **D**). Para los portadores basados en pirrolina, $-CH_2OFG^1$ puede acoplarse a C-2 y OFG^2 puede acoplarse a C-3; o $-CH_2OFG^1$ puede acoplarse a C-3 y OFG^2 puede acoplarse a C-4. En determinadas modalidades, CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden sustituirse geminalmente por uno de los carbonos mencionados anteriormente. Para los portadores basados en 3-hidroxiprolina, $-CH_2OFG^1$ puede acoplarse a C-2 y OFG^2 puede acoplarse a C-4. Por lo tanto, los monómeros basados en pirrolina y 4-hidroxiprolina pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación de enlace se restringe alrededor de ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo. Por lo tanto, CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden ser *cis* o *trans* con respecto entre sí en cualquiera de los pares delineados anteriormente. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* se incluyen expresamente. Los monómeros también pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se producen como mezclas racémicas y racematos, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas

formas isoméricas de los monómeros se incluyen expresamente (p. ej., los centros que contienen CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden tener la configuración R; o ambos tienen la configuración S; o un centro puede tener la configuración R y el otro centro puede tener la configuración S y *viceversa*). El punto de unión de atadura es preferentemente nitrógeno. Los ejemplos preferidos del portador **D** incluyen los siguientes:



.

En determinadas modalidades, el portador puede basarse en el sistema de anillo de

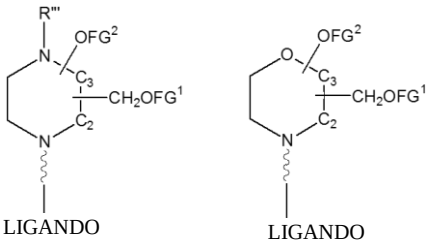


piperidina (**E**), p. ej., X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es CR^9R^{10}, y Z es $CR^{11}R^{12}$. **E** .

OFG^1 se une preferentemente a un carbono primario, p. ej., un grupo alquileno exocíclico, p. ej., un grupo metileno (n=1) o un grupo etileno (n=2), conectado a uno de los

carbonos en el anillo de seis miembros [-$(CH_2)_n$ OFG^1 en **E**]. OFG^2 se une preferentemente directamente a uno de los carbonos en el anillo de seis miembros (-OFG^2 en **E**). -$(CH_2)_n$ OFG^1 y OFG^2 pueden disponerse de manera geminal en el anillo, es decir, ambos grupos pueden unirse al mismo carbono, p. ej., en C-2, C-3, o C-4. Alternativamente, -$(CH_2)_n$ OFG^1 y OFG^2 pueden disponerse de manera cercana en el anillo, es decir, ambos grupos pueden unirse a átomos de carbono del anillo adyacentes, p. ej., -$(CH_2)_n$$OFG^1$ puede unirse a C-2 y OFG^2 puede unirse a C-3; -$(CH_2)_n$$OFG^1$ puede unirse a C-3 y OFG^2 puede unirse a C-2; -$(CH_2)_n$$OFG^1$ puede unirse C-3 y OFG^2 puede unirse a C-4; o -$(CH_2)_n$$OFG^1$ puede unirse a C-4 y OFG^2 puede unirse a C-3. Los monómeros basados en piperidina pueden, por lo tanto, contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación de enlace se restringe alrededor de ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo. Por lo tanto, -$(CH_2)_n$ OFG^1 y OFG^2 pueden ser *cis* o *trans* con respecto entre sí en cualquiera de los pares delineados anteriormente. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* están expresamente incluidos. Los monómeros también pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se producen como mezclas racémicas y racematos, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de los monómeros se incluyen expresamente (p. ej., los centros que contienen CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden tener la configuración R; o ambos tienen la configuración S; o un centro puede tener la configuración R y el otro centro puede tener la configuración S y *viceversa*). El punto de unión de atadura es preferentemente nitrógeno.

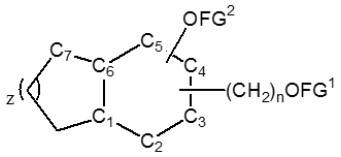
En determinadas modalidades, el portador puede basarse en el sistema de anillo de piperazina (**F**), p. ej., X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es NR^8, y Z es $CR^{11}R^{12}$, o el sistema de anillo de morfolina (**G**), p. ej., X es $N(CO)R^7$ o NR^7, Y es O, y Z es $CR^{11}R^{12}$.



. OFG^1 se une preferentemente a un carbono primario, p. ej., un grupo alquileno exocíclico, p. ej., un grupo metileno, conectado a uno de los carbonos en el anillo de seis miembros ($-CH_2OFG^1$ en **F** o **G**). OFG^2 se une preferentemente directamente a uno de los carbonos en los anillos de seis miembros ($-OFGA^2$ en **F** o **G**). Tanto para **F** como para **G**, $-CH_2OFG^1$ puede acoplarse a C-2 y OFG^2 puede acoplarse a C-3; o *viceversa.* En determinadas modalidades, CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden sustituirse geminalmente con uno de los carbonos mencionados anteriormente. Los monómeros basados en piperazina y morfolina pueden contener, por lo tanto, enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación de enlace se restringe alrededor de ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo. Por lo tanto, CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden ser *cis* o *trans* con respecto entre sí en cualquiera de los pares delineados anteriormente. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* están expresamente incluidos. Los monómeros también pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se producen como mezclas racémicas y racematos, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de los monómeros se incluyen expresamente (p. ej., los centros que contienen CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden tener la configuración R; o ambos tienen la configuración S; o un centro puede tener la configuración R y el otro centro puede tener la configuración S y *viceversa*). R''' puede ser, p. ej., alquilo C_1-C_6 ,preferentemente CH_3. El punto de unión de atadura es preferentemente nitrógeno tanto en **F** como en **G**.

En determinadas modalidades, el portador puede basarse en el sistema de anillo de decalina, p. ej., X es CH_2; Y es CR^9R^{10}; Z es $CR^{11}R^{12}$, y R^5 y R^{11} juntos forman cicloalquilo C_6

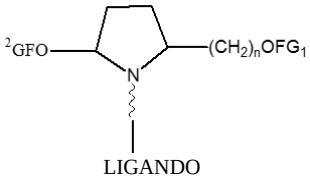
(**H**, z = 2), o el sistema de anillo indano, p. ej., X es CH_2; Y es CR^9R^{10}; Z es $CR^{11}R^{12}$ y $R^5{}_y R^{11}$



juntos forman cicloalquilo C5 (**H**, z = 1). **H** . OFG^1 se une preferentemente a un carbono primario, p. ej., un grupo metileno exocíclico (n=1) o grupo etileno (n=2) conectado a uno de C-2, C-3, C-4, o C-5 [$-(CH_2)_n$ OFG^1 en **H**]. OFG^2 se une preferentemente directamente a uno de C-2, C-3, C-4, o C-5 ($-OFG^2$ en **H**). $-(CH_2)_n$ OFG^1 y OFG^2 pueden disponerse de manera geminal en el anillo, es decir, ambos grupos pueden unirse al mismo carbono, p. ej., en C-2, C-3, C-4., o C-5. Alternativamente, $-(CH_2)_nOFG^1$ y OFG^2 pueden disponerse de manera cercana en el anillo, es decir, ambos grupos pueden unirse a átomos de carbono del anillo adyacentes, p. ej., $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-2 y OFG^2 puede acoplarse a C-3; $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-3 y OFG^2 puede acoplarse a C-2; $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-3 y OFG^2 puede acoplarse a C-4; o $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-4 y OFG^2 puede acoplarse a C-3; $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-4 y OFG^2 puede acoplarse a C-5; o $-(CH_2)_nOFG^1$ puede acoplarse a C-5 y OFG^2 puede acoplarse a C-4. Los monómeros basados en decalina o indano pueden, por lo tanto, contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación de enlace se restringe alrededor de ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo. Por lo tanto, $-(CH_2)_n$ OFG^1 y OFG^2 pueden ser *cis* o *trans* con respecto entre sí en cualquiera de los pares delineados anteriormente. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* están expresamente incluidos. Los monómeros también pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se producen como mezclas racémicas y racematos, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de los monómeros se incluyen expresamente (p. ej., los centros que contienen

CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden tener la configuración R; o ambos tienen la configuración S; o un centro puede tener la configuración R y el otro centro puede tener la configuración S y *viceversa*). En una modalidad preferida, los sustituyentes en C-1 y C-6 son *trans* entre sí. El punto de unión de atadura es preferentemente C-6 o C-7.

Otros portadores pueden incluir aquellos basados en 3-hidroxiprolina (**J**).



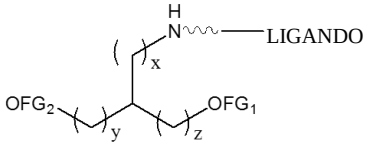
J . Por lo tanto, $-(CH_2)_nOFG^1$ y OFG^2 pueden ser *cis* o *trans* entre sí. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* están expresamente incluidos. Los monómeros también pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se producen como mezclas racémicas y racematos, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de los monómeros se incluyen expresamente (p. ej., los centros que contienen CH_2OFG^1 y OFG^2 pueden tener la configuración R; o ambos tienen la configuración S; o un centro puede tener la configuración R y el otro centro puede tener la configuración S y *viceversa*). El punto de unión de atadura es preferentemente nitrógeno.

Los detalles sobre los portadores cíclicos más representativos a base de reemplazo del azúcar pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos núms. 7,745,608 y 8,017,762, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

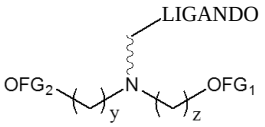
b. Monómeros a base de reemplazo de azúcar (acíclicos)

Los monómeros acíclicos basados en el reemplazo del azúcar, p. ej., monómeros conjugados con ligandos basados en el reemplazo del azúcar, también se denominan en la

presente descripción compuestos monómeros de de subunidad de monómero de reemplazo de ribosa (RRMS). Los portadores acíclicos preferidos pueden tener la fórmula **LCM-3** o **LCM-4**:



LCM-3



LCM-4

En algunas modalidades, cada uno de x, y, y z pueden ser, independientemente entre sí, 0, 1, 2, o 3. En la fórmula **LCM-3**, cuando y y z son diferentes, entonces el carbono terciario puede tener la configuración R o S. En modalidades preferidas, x es cero e y y z son cada uno 1 en la fórmula de **LCM-3** (p. ej., basado en serinol), e y y z son cada uno 1 en la fórmula de **LCM-3**. Cada una de las fórmulas **LCM-3** o **LCM-4** a continuación puede sustituirse opcionalmente, p. ej., con hidroxi, alcoxi, perhaloalquilo.

Los detalles sobre los portadores acíclicos más representativos a base de reemplazo del azúcar pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos núms. 7,745,608 y 8,017,762, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

La una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena. Las posiciones internas de una cadena se refieren al nucleótido en cualquier posición de la cadena, excepto la posición terminal desde el extremo 3' y el extremo 5' de la cadena (p. ej., excluyendo 2 posiciones: la posición 1 contando desde el extremo 3' y la posición 1 contando desde el extremo 5').

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena, que incluyen todas las posiciones excepto las dos posiciones terminales de cada extremo de la cadena (p. ej., excluyendo 4 posiciones: las posiciones 1 y 2 contando desde el extremo 3' y las posiciones 1 y 2 contando desde el extremo 5'). En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o

más posiciones internas en al menos una cadena, que incluyen todas las posiciones excepto las tres posiciones terminales de cada extremo de la cadena (p. ej., excluyendo 6 posiciones: las posiciones 1, 2 y 3 contando desde el extremo 3' y las posiciones 1, 2 y 3 contando desde el extremo 5').

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena, excepto la región del sitio de escisión de la cadena sentido, por ejemplo, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} no se conjugan a las posiciones 9-12 contando desde el extremo 5' de la cadena sentido, por ejemplo, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} no se conjugan a las posiciones 9-11 contando desde el extremo 5' de la cadena de sentido. Alternativamente, las posiciones internas excluyen las posiciones 11-13, que cuentan desde el extremo 3' de la cadena sentido.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena, que excluyen la región del sitio de escisión de la cadena antisentido. Por ejemplo, las posiciones internas excluyen las posiciones 12-14, que cuentan desde el extremo 5' de la cadena antisentido.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjuga a una o más posiciones internas en al menos una cadena, que excluyen las posiciones 11-13 en la cadena sentido, contando desde el extremo 3', y las posiciones 12-14 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5'.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más de las siguientes posiciones internas: posiciones 4-8 y 13-18 en la cadena sentido, y posiciones 6-10 y 15-18 en la cadena antisentido, que cuentan desde el extremo 5' de cada cadena.

En unas modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a una o más de las posiciones internas siguientes: posiciones 5, 6, 7, 15 y 17 en la cadena sentido, y las posiciones 15 y 17 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5' de cada cadena.

En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} se conjugan a la posición 6 de la cadena sentido, que se cuenta desde el extremo 5' de cada cadena.

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una nucleobase, resto de azúcar, o enlace de fosfato internucleosídico del agente de ARNbc.

VI. Síntesis de los agentes de ARNi de la invención

Los ácidos nucleicos que se presentan en la descripción pueden sintetizarse o modificarse mediante métodos bien establecidos en la técnica, tales como los descritos en "Current protocols in nucleic acid chemistry", Beaucage, S.L. y otros, (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, Estados Unidos, que se incorpora en la presente descripción por referencia.

Un ARNpi puede producirse, p. ej., a granel, mediante una variedad de métodos. Los métodos ilustrativos incluyen: síntesis orgánica y escisión de ARN, p. ej., escisión *in vitro*.

A. Síntesis orgánica

Un ARNpi puede fabricarse sintetizando por separado una molécula de ARN monocatenario, o cada cadena respectiva de una molécula de ARN bicatenario, después de lo cual las cadenas componentes pueden ser asociadas.

Un biorreactor grande, p. ej., el OligoPilot II de Pharmacia Biotec AB (Uppsala, Suecia), puede usarse para producir una gran cantidad de una cadena de ARN particular para un ARNpi determinado. El reactor OligoPilotII puede acoplar eficientemente un nucleótido utilizando solo un exceso molar de 1,5 de un nucleótido de fosforamidita. Para fabricar una cadena de ARN, se usan amiditas de ribonucleótidos. Se pueden usar ciclos estándar de adición de monómeros para sintetizar la cadena de 21 a 23 nucleótidos para el ARNpi. Típicamente, los dos hilos

complementarios se producen por separado y luego se recogen, p. ej., después de la liberación del soporte sólido y la desprotección.

La síntesis orgánica puede usarse para producir una especie de ARNpi discreta. El complemento de la especie a un gen diana particular puede especificarse con precisión. Por ejemplo, la especie puede ser complementaria a una región que incluye un polimorfismo, p. ej., un polimorfismo de nucleótido único. Además, se puede definir con precisión la ubicación del polimorfismo. En algunas modalidades, el polimorfismo se localiza en una región interna, p. ej., al menos 4, 5, 7, o 9 nucleótidos de uno o ambos de los extremos.

B. Escisión del ARNibc

Los ARNip también pueden fabricarse mediante la escisión de un ARNip más grande. La escisión puede mediarse *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, para producir ARNi por escisión *in vitro*, se puede usar el siguiente método:

1. Transcripción in *vitro*.

El ARNibc se produce al transcribir un segmento de ácido nucleico (ADN) en ambas direcciones. Por ejemplo, el kit de transcripción de iARN HiScribe™ (New England Biolabs) proporciona un vector y un método para producir un ARNibc para un segmento de ácido nucleico que se clona en el vector en una posición flanqueada a cada lado por un promotor T7. Se generan plantillas separadas para la transcripción T7 de las dos cadenas complementarias para el ARNibc. Las plantillas se transcriben *in vitro* mediante la adición de la polimerasa del ARN T7 y se produce el ARNibc. Métodos similares que usan PCR y/u otras polimerasas de ARN (p. ej., polimerasa T3 o SP6) también pueden ser dotoxinas que pueden contaminar preparaciones de las enzimas recombinantes. En una modalidad, el ARN generado por este método se purifica cuidadosamente para eliminar endotoxinas que pueden contaminar preparaciones de las enzimas recombinantes.

2. Escisión in vitro.

El ARNbc se escinde *in vitro* en ARNip, por ejemplo, mediante el uso de un Dicer o actividad comparable basada en RNasa III. Por ejemplo, el ARNdsi puede incubarse en un extracto in vitro de Drosophila o mediante el uso de componentes purificados, p. ej., un complejo de ARNasa purificada o RISC (complejo de silenciamiento inducido por ARN). Véase, p. ej., Ketting et al. *Genes Dev* 2001 Oct 15;15(20):2654-9 y Hammond *Science* 2001 Aug 10;293(5532):1146-50.

La escisión del ARNdsi generalmente produce una pluralidad de especies de ARNpi, cada una de las cuales es un fragmento particular de 21 a 23 nt de una molécula de ARNdsi fuente. Por ejemplo, pueden estar presentes los ARNpi que incluyen secuencias complementarias a regiones superpuestas y regiones adyacentes de una molécula de ARNdsi fuente.

Independientemente del método de síntesis, la preparación de ARNpi puede prepararse en una solución (p. ej., una solución acuosa y/u orgánica) que sea adecuada para la formulación. Por ejemplo, la preparación de ARNpi puede precipitarse y volver a disolverse en agua pura de doble destilación, y liofilizarse. El ARNpi seco puede luego resuspenderse en una solución adecuada para el proceso de formulación previsto.

C. Fabricación de agentes de ARNbc conjugados a una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}

En algunas modalidades, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de una nucleobase, resto de azúcar, o enlace internucleosídico.

La conjugación a nucleobases de purina o derivados de estas puede ocurrir en cualquier posición que incluye, átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas modalidades, las

posiciones 2, 6, 7 u 8 de una nucleobase de purina se unen a una cadena de hidrocarburos C_{22}. La conjugación a nucleobases de pirimidina o derivados de estas también puede ocurrir en cualquier posición. En algunas modalidades, las posiciones 2, 5 y 6 de una nucleobase de pirimidina pueden sustituirse con una cadena de hidrocarburos C_{22}. Cuando una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una nucleobase, la posición preferida es una que no interfiere con la hibridación, es decir, no interfiere con las interacciones de unión de hidrógeno necesarias para el emparejamiento de bases. En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse a una nucleobase a través de un enlazador que contiene un enlace alquilo, alquenilo o amida.

La conjugación con los restos de azúcar de los nucleósidos puede ocurrir en cualquier átomo de carbono. Átomos de carbono ilustrativos de una entidad de azúcar que la una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} pueden unirse incluyen los átomos de carbono 2', 3', y 5'. La una o más cadenas de hidrocarburo C_{22} también pueden acoplarse a la posición 1', tal como en un residuo abásico. En una modalidad, la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden conjugarse a un resto de azúcar, mediante una modificación 2'-O, con o sin un enlazador.

Los enlaces internucleósidicos también pueden contener la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}. Para los enlaces que contienen fósforo (p, ej., fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditiotato, fosforoamidato, y similares), la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden unirse directamente al átomo de fósforo o a un átomo O, N, o S unido al átomo de fósforo. Para los enlaces internucleósidicos que contienen amina o amida (p. ej., PNA), la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} pueden unirse al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

Existen numerosos métodos para preparar conjugados de oligonucleótidos. Generalmente, un oligonucleótido se une a un resto conjugado al ponerse en contacto con un grupo reactivo (p. ej., OH, SH, amina, carboxilo, aldehído, y similares) en el oligonucleótido con

un grupo reactivo en la entidad conjugada. En algunas modalidades, un grupo reactivo es electrófilo y el otro es nucleófilo.

Por ejemplo, un grupo electrófilo puede ser una funcionalidad que contiene carbonilo y un grupo nucleófilo puede ser una amina o tiol. Los métodos para la conjugación de ácidos nucleicos y compuestos oligoméricos relacionados con y sin grupos de unión se describen bien en la literatura tal como, por ejemplo, en Manoharan en Antisense Research and Applications, Crooke y LeBleu, eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993, Capítulo 17, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En una modalidad, una primera cadena de ARN (complementaria) y una segunda cadena de ARN (sentido) pueden sintetizarse por separado, en donde una de las cadenas de ARN comprende una cadena de hidrocarburo C_{22} colgante, y la primera y segunda cadenas de ARN pueden mezclarse para formar un ARNbc. La etapa de sintetizar la cadena de ARN preferentemente implica la síntesis en fase sólida, en donde los nucleótidos individuales se unen de extremo a extremo a través de la formación de enlaces internucleotídicos de fosfodiéster 3′-5′ en ciclos de síntesis consecutivos.

En una modalidad, la cadena de hidrocarburo C_{22} que tiene un grupo de fosforamidita se acopla al extremo 3’ o al extremo 5′ de la primera (complementaria) o segunda (sentido) cadena de ARN en el último ciclo de síntesis. En la síntesis en fase sólida de un ARN, los nucleótidos inicialmente se encuentran en forma de fosforamiditas de nucleósido. En cada ciclo de síntesis, una fosforamidita de nucleósido adicional se une al grupo -OH del nucleótido incorporado previamente. Si la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} tienen un grupo de fosforamiditas, puede acoplarse de manera similar a una fosforamidita de nucleósido al extremo libre OH del ARN sintetizado previamente en la síntesis de fase sólida. La síntesis puede realizarse de manera automatizada y estandarizada mediante el uso de un sintetizador

de ARN convencional. La síntesis de la molécula que tiene el grupo fosforamidita puede incluir la fosforilación de un hidroxilo libre para generar el grupo fosforamidita.

Los procedimientos de síntesis de la una o más fosforamiditas conjugadas con cadena de hidrocarburo C_{22} se ejemplifican en el Ejemplo 1.

En general, los oligonucleótidos pueden sintetizarse mediante el uso de protocolos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Caruthers et al., Methods in Enzymology (1992) 211:3-19; WO 99/54459; Wincott et al., Nucl. Acids Res. (1995) 23:2677-2684; Wincott et al., Methods Mol. Bio., (1997) 74:59; Brennan et al., Biotechnol. Bioeng. (1998) 61:33-45; y la patente de Estados Unidos núm. 6,001,311; cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. En general, la síntesis de oligonucleótidos implica grupos de protección y acoplamiento de ácidos nucleicos convencionales, tales como dimetoxitritilo en el extremo 5′, y fosforamiditas en el extremo 3′. En un ejemplo no limitante, las síntesis a pequeña escala se realizan en un sintetizador de ARN Expedite 8909 vendido por Applied Biosystems, Inc. (Weiterstadt, Alemania), utilizando fosforamiditas de ribonucleósidos vendidas por ChemGenes Corporation (Ashland, Mass.). Alternativamente, las síntesis pueden realizarse en un sintetizador de placas de 96 pocillos, tal como el instrumento producido por Protogene (Palo Alto, Calif.), o mediante métodos tales como los descritos en Usman et al., J. Am. Chem. Soc. (1987) 109:7845; Scaringe, et al., Nucl. Acids Res. (1990) 18:5433; Wincott, et al., Nucl. Acids Res. (1990) 23:2677-2684; and Wincott, et al., Methods Mol. Bio. (1997) 74:59, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden sintetizarse por separado y unirse después de la síntesis, por ejemplo, por ligadura (Moore et al., Science (1992) 256:9923; WO 93/23569; Shabarova et al., Nucl. Acids Res. (1991) 19:4247; Bellon et al., Nucleosides & Nucleotides (1997) 16:951; Bellon et al., Bioconjugate Chem. (1997) 8:204; o

mediante hibridación después de la síntesis y/o desprotección. Las moléculas de ácido nucleico pueden purificarse mediante electroforesis en gel mediante el uso de métodos convencionales o pueden purificarse mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC; ver Wincott et al., supra, cuya totalidad se incorpora en la presente descripción como referencia) y resuspenderse en agua.

VII. Ligandos

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención se modifica además mediante un acoplamiento covalente de uno o más grupos conjugados. En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del agente de ARNbc unido de la invención que incluyen, entre otros, farmacodinámica, farmacocinética, unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y depuración. Los grupos conjugados se usan rutinariamente en las artes químicas y se enlazan directamente o a través de un resto de unión opcional o grupo de enlace a un compuesto parental tal como un compuesto oligomérico. Una lista preferida de grupos conjugados incluye, de modo no taxativo, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesteroles, tiocolesteroles, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceinas, rhodaminas, cumarinas y tintes.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un receptor que media la administración a un tejido específico, p. ej., tejido hepático. Estos ligandos de direccionamiento pueden conjugarse en combinación con la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} para permitir la administración sistémica específica. En una modalidad, un ligando de direccionamiento, p. ej., uno o más derivados de GalNAc, se conjuga a un agente de ARNbc de la invención en combinación con la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}. En otra modalidad, un ligando de direccionamiento, p. ej., uno o

más derivados de GalNAc, no se conjuga a un agente de ARNbc de la invención en combinación con la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22}.

Los ligandos de direccionamiento ilustrativos que se dirigen a la administración mediada por el receptor a un tejido adiposo son ligandos peptídicos tales como Angiopep-2, ligando de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP), ligando de unión a células bEnd,3; ligando del receptor de transferrina (TfR) (que puede utilizar el sistema de transporte de hierro en el cerebro y el transporte de carga en el parénquima cerebral); el ligando del receptor de manosa (que se dirige a células olfativas envainadas, células gliales), proteína transportadora de glucosa, y ligando receptor de LDL.

Los grupos conjugados preferidos susceptibles a la presente invención incluyen restos lipídicos tales como un resto de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553), ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053), un tioéter, p. ej., hexil-S-tritiltiol (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3, 2765), un tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533), una cadena alifática, p. ej., residuos de dodecandiol o undecilo (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 111; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49), un fosfolípido, p. ej., di-hexadecil-rac-glicerol o trietilamonio-1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969), o ácido acético adamantano (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651), un resto palmítico (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229), o un resto de octadecilamina o hexiloaminocarbonil-oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923).

Generalmente, una amplia variedad de entidades, p. ej., ligandos, pueden acoplarse a los compuestos oligoméricos descritos en la presente descripción. Los ligandos pueden incluir

moléculas de origen natural, o moléculas recombinantes o sintéticas. Los ligandos ilustrativos incluyen, entre otros, polilisina (PLL), ácido poli-L-aspártico, ácido poli L-glutámico, copolímero de anhídrido de ácido estireno maleico, copolímero poli(L-láctido-co-glicolado), copolímero de anhídrido divinil éter maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG, p. ej., PEG-2K, PEG-5K, PEG-10K, PEG-12K, PEG-15K, PEG-20K, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, poli(ácido 2-etilacrilínico), polímeros de N-isopropilacrilamida, polifosfazina, polietilenimina, grupos catiónicos, espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrimérica, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina, tirotropina, melanotropina, lectina, glucoproteína, proteína A surfactante, mucina, poliaminoácidos glucosilados, transferrina, bifosfonato, poliglutamato, poliaspartato, aptámero, asialofetuina, hialuronano, procolágeno, inmunoglobulinas (p. ej., anticuerpos), insulina, transferrina, albúmina, conjugados de azúcar y albúmina, agentes intercalantes (p. ej., acridinas), reticulantes (p. ej., psoraleno, mitomicina C), porfirinas (p. ej., TPPC4, texafirina, Safirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (p. ej., fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales (p. ej., EDTA), moléculas lipofílicas (p. ej., corticosteroides, ácidos biliares, colesterol, ácido cólico, ácido acético de adamantano, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, 1,3-Bis-O (hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitricilo, o fenoxazina), péptidos (p. ej., un péptido alfa helicoidal, péptido anfipático, péptido de RGD, péptido de permeabilidad celular, péptido endosomolítico/fusogénico), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (p. ej., biotina), facilitadores de transporte/absorción (p. ej., naproxeno, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (p. ej., imidazol, bisimidazol, histamina, grupos de imidazoles,

conjugados acridina-imidazol, complejos Eu3+ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP, AP, anticuerpos, hormonas y receptores hormonales, lectinas, carbohidratos, carbohidratos multivalentes, vitaminas (p. ej., vitamina A, vitamina E, vitamina K, vitamina B, p. ej., ácido fólico, B12, riboflavina, biotina y piridoxal), cofactores vitamínicos, lipopolisacárido, un activador de la cinasa p38 MAP, un activador de NF-κB, taxón, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlakinolida, latrunculina A, faloidina, Swinholida A, indanocina, mioservina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), interleucina-1 beta, interferón gamma, lipoproteína de baja densidad (LDL) natural o recombinante; lipoproteína de alta densidad (HDL) natural o recombinante, y un agente de permeabilidad celular (por ejemplo, un agente de permeabilidad celular helicoidal).

Los ligandos peptídicos y peptidomiméticos incluyen aquellos que tienen péptidos de origen natural o modificados, p. ej., péptidos D o L; péptidos α, β, o γ; péptidos N-metil; azapéptidos; péptidos que tienen una o más amidas, es decir, péptidos, enlaces reemplazados con una o más enlaces de urea, tiourea, cacrbamato, o sulfonil urea; o péptidos cícliclos. Un peptidomimético (también denominado en la presente descripción como un oligopeptidomimético) es una molécula capaz de doblarse en una estructura tridimensional definida similar a un péptido natural. El ligando peptídico o peptidomimético puede tener aproximadamente 5-50 aminoácidos de largo, *por ejemplo*, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 aminoácidos de largo.

Los péptidos anfipáticos ilustrativos incluyen, entre otros, cecropinas, licotoxinas, paradaxinas, buforina, CPF, péptido similar a la bombina (BLP), catelicidinas, ceratotoxinas, péptidos de *S. clava*, péptidos antimicrobianos intestinales de hagfish (HFIAP), magaininas, brevininas-2, dermaseptinas, melittinas, pleurodicina, péptidos H2A, péptidos Xenopus, esculentinis-1, y caerinas.

Como se usa en la presente descripción, el término “ligando endosomolítico” se refiere a moléculas que tienen propiedades endosomolíticas. Los ligandos endosomolíticos promueven la lisis y/o el transporte de la composición de la invención, o sus componentes, desde los compartimentos celulares tales como el endosoma, el lisosoma, el retículo endoplásmico (RE), el aparato de Golgi, el microtúbulo, el peroxisoma, u otros cuerpos vesiculares dentro de la célula, hasta el citoplasma de la célula. Algunos ligandos endosomolíticos ilustrativos incluyen, entre otros, imidazoles, poli u oligoimidazoles, polietileniminas (PEI) lineales o ramificadas, poliaminas lineales y ramificadas, p. ej., espermina, poliaminas catiónicas lineales y ramificadas, policarboxilatos, policationes, oligo o poli cationes o aniones enmascarados, acetales, poliacetales, cetales/policetales, ortoésteres, polímeros lineales o ramificados con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o no enmascaradas, dendrímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o sin enmascarar, péptidos polianiónicos, peptidomiméticos polianiónicos, péptidos sensibles al pH, lípidos fusógenos naturales y sintéticos, lípidos catiónicos naturales y sintéticos.

Los péptidos endosomolíticos/fusogénicos ilustrativos incluyen, entre otros, AALEALAEALEALAEALEALAEAAAAGGC (GALA); AALAEALAEALAEALAEALAEALAAAAGGC (EALA); ALEALAEALEALAEA; GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG (INF-7); GLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYG (Inf HA-2); GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGCGLFEAIEGFIENGWEGMID GWYGC (diINF-7); GLFEAIEGFIENGWEGMIDGGCGLFEAIEGFIENGWEGMIDGGC (diINF-3); GLFGALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAAGGSC (GLF); GLFEAIEGFIENGWEGLAEALAEALEALAAGGSC (GALA-INF3); GLF EAI EGFI ENGW EGnI DG K GLF EAI EGFI ENGW EGnI DG (INF-5, n is norleucina); LFEALLELLESLWELLLEA (JTS-1); GLFKALLKLLKSLWKLLLKA (ppTG1); GLFRALLRLLRSLWRLLLRA (ppTG20);

WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA (KALA); GLFFEAIAEFIEGGWEGLIEGC (HA); GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ (Melittina); H_5WYG; y CHK_6HC.

Sin pretender limitarse por la teoría, los lípidos fusógenos se fusionan con una membrana y, en consecuencia, la desestabilizan. Los lípidos fusógenos generalmente tienen pequeños grupos cabezales y cadenas de acilo insaturadas. Los lípidos fusogénicos ilustrativos incluyen, entre otros, 1,2-dileoil-sn-3-fosfoetanolamina (DOPE), fosfatidiletanolamina (POPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (Di-Lin), N-metil(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (DLin-k-DMA) y N-metil-2-(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)-1,3-dioxolan-4-il)etanamina (también denominado como XTC en la presente descripción).

Los polímeros sintéticos con actividad endosomolítica susceptibles a la presente invención se describen en la patente de Estados Unidos App. Pub. núms. 2009/0048410; 2009/0023890; 2008/0287630; 2008/0287628; 2008/0281044; 2008/0281041; 2008/0269450; 2007/0105804; 20070036865; y 2004/0198687, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Los péptidos de permeabilidad celular ilustrativos incluyen, entre otros, RQIKIWFQNRRMKWKK (penetratina); GRKKRRQRRRPPQC (fragmento Tat 48-60); GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV (péptido basado en secuencia de señal); LLIILRRRIRKQAHAHSK (PVEC); GWTLNSAGYLLKINLKALAALAKKIL (transportán); KLALKLALKALKAALKLA (péptido modelo anfifílico); RRRRRRRRR (Arg9); KFFKFFKFFK (péptido de permeación de la pared celular bacteriana); LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (LL-37); SWLSKTAKKLENSAKKRISEGIAIAIQGGPR (cecropina P1); ACYCRIPACIAGERRYGTCIYQGRLWAFCC (α-defensina); DHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQGTCYRGKAKCCK (β-defensina);

RRRPRPPYLPRPRPPPFFPPRLPPRIPPGFPPRFPPRFPGKR-NH2 (PR-39); ILPWKWPWWPWRR-NH2 (indolicidina); AAVALLPAVLLALLAP (RFGF); AALLPVLLAAP (análogo de RFGF); y RKCRIVVIRVCR (bactenecina).

Los grupos catiónicos ilustrativos incluyen, entre otros, grupos amino protonados, derivado de, p. ej., O-AMINA (AMINA = NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, o diheteroarilamino, etilenodiamina, poliamino); aminoalcoxi, p. ej., $O(CH_2)_n$AMINA, (p. ej., AMINA = NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, o diheteroarilamino, etilenodiamina, poliamino); amino (*p. ej.,* NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, o aminoácido); y $NH(CH_2CH_2NH)_nCH_2CH_2$-AMINA (AMINA = NH_2; alquilamino, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, o diheteroarilamino).

Como se usa en la presente descripción, el término “ligando de direccionamiento” se refiere a cualquier molécula que proporciona una afinidad potenciada por una diana seleccionado, p. ej., una célula, tipo de célula, tejido, órgano, región del cuerpo, o un compartimento, p. ej., un compartimento celular, tisular o de órganos. Algunos ligandos de direccionamiento ilustrativos incluyen, entre otros, anticuerpos, antígenos, folatos, ligandos de receptores, carbohidratos, aptámeros, ligandos de receptores de integrina, ligandos de receptores de quimiocinas, transferrina, biotina, ligandos de receptores de serotonina, PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, ligandos de LDL y HDL.

Los ligandos de direccionamiento basados en carbohidratos incluyen, entre otros, D-galactosa, galactosa multivalente, N-acetil-D-galactosamina (GalNAc), GalNAc multivalente, p. ej., $GalNAc_2$ y $GalNAc_3$ (GalNAc y GalNAc multivalente se denominan colectivamente en la presente descripción como conjugadosGalNAc); D-manosa, manosa multivalente, lactosa multivalente, N-acetil-glucosamina, glucosa, glucosa multivalente, fucosa multivalente,

poliaminoácidos glucosilados y lectinas. El término multivalente indica que hay más de una unidad de monosacáridos presente. Tales subunidades de monosacáridos pueden enlazarse entre sí a través de enlaces glucosídicos o enlazados a una molécula de estructura principal.

Una cantidad de análogos de folato y folato susceptibles de la presente invención como ligandos se describen en la patente de Estados Unidos núms. 2,816,110; 5,552,545; 6,335,434 y 7,128,893, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente descripción, los términos “ligando modulador de PK” y “modulador de PK” se refieren a moléculas que pueden modular la farmacocinética de la composición de la invención. Algunos moduladores PK ilustrativos incluyen, entre otros, moléculas lipófilas, ácidos biliares, esteroles, análogos de fosfolípidos, péptidos, agentes de unión a proteínas, vitaminas, ácidos grasos, fenoxazina, aspirina, naproxeno, ibuprofeno, suprofeno, cetoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, PEG, biotina, y ligandos de unión a transtiretia (p. ej., ácido tetreaiidotiroacético, 2, 4, 6-triiodofenol y ácido flufenámico). También se sabe que los compuestos oligoméricos que comprenden una cantidad de enlaces interazúcar de fosforotioato se unen a la proteína sérica, por eso los compuestos oligoméricos cortos, p. ej., oligonucleótidos que comprenden de aproximadamente 5 a 30 nucleótidos (p. ej., 5 a 25 nucleótidos, preferentemente de 5 a 20 nucleótidos, p. ej., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleótidos), y que comprenden una pluralidad de enlaces de fosforotioato en la cadena principal también son susceptibles a la presente invención como ligandos (por ejemplo, como ligandos moduladores PK). El oligonucleótido modulador de PK puede comprender al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más enlaces de fosforotioato y/o fosforoditioato. En algunas modalidades, todos los enlaces internucleotídicos en el oligonucleótido modulador PK son enlaces de fosforotioatos y/o fosforoditioatos. Además, los aptámeros que se unen a los componentes séricos *(*por ejemplo, proteínas séricas) también

son susceptibles de la presente invención como ligandos moduladores PK. La unión a los componentes séricos (p. ej., proteínas séricas) puede predecirse a partir de ensayos de unión a la albúmina, tales como los descritos en Oravcova, et al., Journal of Chromatography B (1996), 677: 1-27.

Cuando hay dos o más ligandos presentes, todos los ligandos pueden tener las mismas propiedades, todos tienen propiedades diferentes o algunos ligandos tienen las mismas propiedades, mientras que otros tienen propiedades diferentes. Por ejemplo, un ligando puede tener propiedades de direccionamiento, tener actividad endosomolítica o tener propiedades de modulación PK. En una modalidad preferida, todos los ligandos tienen propiedades diferentes.

El ligando o ligando atado puede estar presente en un monómero cuando dicho monómero se incorpora en un componente del agente de ARNbc de la invención (por ejemplo, un agente de ARNbc de la invención o enlazador). En algunas modalidades, el ligando puede incorporarse a través del acoplamiento a un monómero “precursor” después de que dicho monómero “precursor” se ha incorporado en un componente del agente de ARNbc de la invención (p. ej., un agente de ARNbc de la invención o enlazador). Por ejemplo, un monómero que tiene, p. ej., una atadura con terminación amino (es decir, que no tiene un ligando asociado), p. ej., un monómero-enlazador-NH_2 puede incorporarse en un componente de los compuestos de la invención (p. ej., un agente de ARNbc de la invención o enlazador). En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en un componente de los compuestos de la invención (p. ej., un agente de ARNbc de la invención o enlazador), un ligando que tiene un grupo electrófilo, p. ej., un éster de pentafluorofenilo o grupo alildehído, puede unirse posteriormente al monómero precursor mediante el acoplamiento del grupo electrófilo del ligando con el grupo nucleófilo terminal de la atadura del monómero precursor.

En otro ejemplo, un monómero que tiene un grupo químico adecuado para participar en la reacción de Click Chemistry puede incorporarse, p. ej., una atadura/enlazador terminado con azida o alquino. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la cadena, un ligando que tiene un grupo químico complementario, p. ej., un alquino o azida puede unirse al monómero precursor acoplando el alquino y la azida entre sí.

En algunas modalidades, el ligando puede conjugarse a nucleobases, restos de azúcar, o enlaces internucleosídicos del agente de ARNbc de la invención. La conjugación a nucleobases de purina o derivados de estas puede ocurrir en cualquier posición que incluye, átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas modalidades, las posiciones 2, 6, 7 u 8 de una nucleobase de purina se unen a un resto conjugado. La conjugación a nucleobases de pirimidina o derivados de estas también puede ocurrir en cualquier posición. En algunas modalidades, las posiciones 2, 5 y 6 de una nucleobase de pirimidina pueden sustituirse con un resto conjugado. Cuando un ligando se conjuga a una nucleobase, la posición preferida es una que no interfiere con la hibridación, es decir, no interfiere con las interacciones de unión de hidrógeno necesarias para el emparejamiento de bases.

La conjugación con los restos de azúcar de los nucleósidos puede ocurrir en cualquier átomo de carbono. Los ejemplos de átomos de carbono de un resto de azúcar que pueden unirse a un resto conjugado incluyen los átomos de carbono 2', 3', y 5'. La posición 1' también puede unirse a un resto conjugado, tal como en un residuo abásico. Los enlaces internucleósidicos también pueden contener restos conjugados. Para los enlaces que contienen fósforo (p, ej., fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditiotato, fosforoamidato, y similares), el resto conjugado puede unirse directamente al átomo de fósforo o a un átomo O, N, o S unido al átomo de fósforo. Para los enlaces internucleósidicos que contienen amina o amida (p. ej.,

PNA), el resto conjugado puede unirse al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

Existen numerosos métodos para preparar conjugados de oligonucleótidos. Generalmente, un oligonucleótido se une a un resto conjugado al ponerse en contacto con un grupo reactivo (p. ej., OH, SH, amina, carboxilo, aldehído, y similares) en el oligonucleótido con un grupo reactivo en la entidad conjugada. En algunas modalidades, un grupo reactivo es electrófilo y el otro es nucleófilo.

Por ejemplo, un grupo electrófilo puede ser una funcionalidad que contiene carbonilo y un grupo nucleófilo puede ser una amina o tiol. Los métodos para la conjugación de ácidos nucleicos y compuestos oligoméricos relacionados con y sin grupos de unión se describen bien en la literatura tal como, por ejemplo, en Manoharan en Antisense Research and Applications, Crooke y LeBleu, eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993, Capítulo 17, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

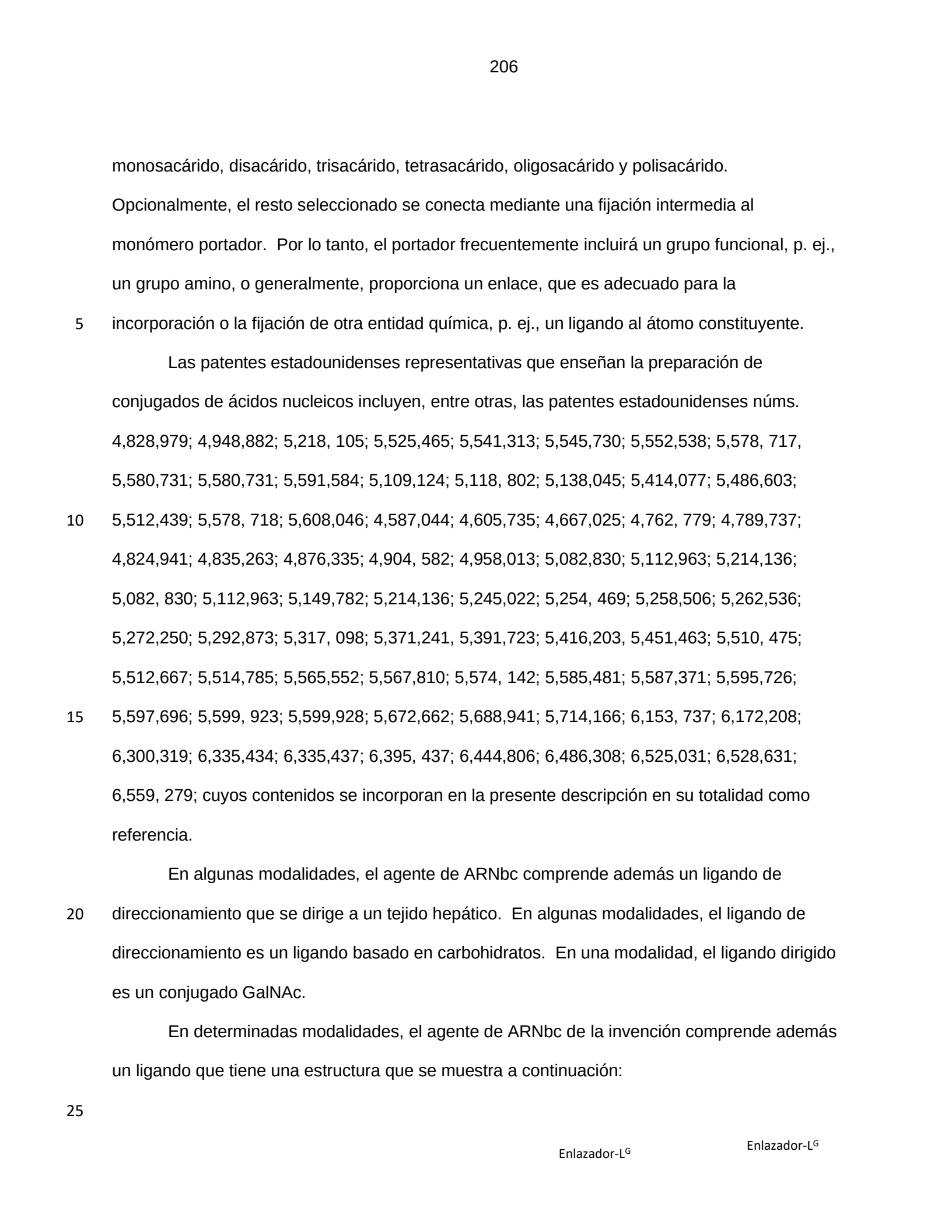
El ligando puede unirse al agente de ARNbc de las invenciones a través de un enlazador o un monómero portador, p. ej., un portador de ligando. Los portadores incluyen (i) al menos un “punto de acoplamiento de la cadena principal”, preferentemente dos “puntos de acoplamiento de la cadena principal” y (ii) al menos un “punto de acoplamiento fijado”. Un “punto de acoplamiento de la cadena principal” como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo funcional, por ejemplo, un grupo hidroxilo, o generalmente, un enlace disponible para, y que es adecuado para la incorporación del monómero portador en la cadena principal, por ejemplo, el fosfato, o fosfato modificado, por ejemplo, que contiene azufre, la cadena principal, de un oligonucleótido. Un “punto de unión a atadura” (TAP) se refiere a un átomo del monómero portador, p. ej., un átomo de carbono o un heteroátomo (distinto de un átomo que proporciona un punto de unión de la estructura principal), que conecta un resto seleccionado. El resto seleccionado puede ser, *por ejemplo*, un carbohidrato, *por ejemplo*,

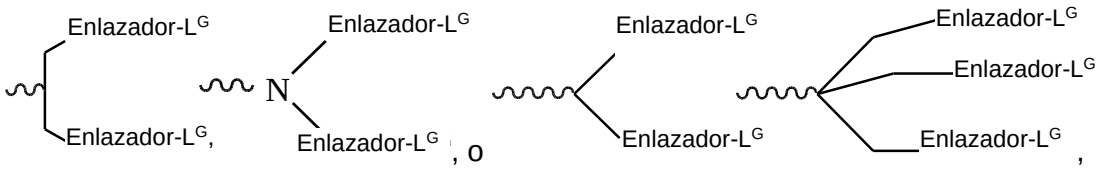
monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido. Opcionalmente, el resto seleccionado se conecta mediante una fijación intermedia al monómero portador. Por lo tanto, el portador frecuentemente incluirá un grupo funcional, p. ej., un grupo amino, o generalmente, proporciona un enlace, que es adecuado para la incorporación o la fijación de otra entidad química, p. ej., un ligando al átomo constituyente.

Las patentes estadounidenses representativas que enseñan la preparación de conjugados de ácidos nucleicos incluyen, entre otras, las patentes estadounidenses núms. 4,828,979; 4,948,882; 5,218, 105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578, 717, 5,580,731; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118, 802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578, 718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762, 779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904, 582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082, 830; 5,112,963; 5,149,782; 5,214,136; 5,245,022; 5,254, 469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317, 098; 5,371,241, 5,391,723; 5,416,203, 5,451,463; 5,510, 475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574, 142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599, 923; 5,599,928; 5,672,662; 5,688,941; 5,714,166; 6,153, 737; 6,172,208; 6,300,319; 6,335,434; 6,335,437; 6,395, 437; 6,444,806; 6,486,308; 6,525,031; 6,528,631; 6,559, 279; cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción en su totalidad como referencia.

En algunas modalidades, el agente de ARNbc comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un tejido hepático. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un ligando basado en carbohidratos. En una modalidad, el ligando dirigido es un conjugado GalNAc.

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende además un ligando que tiene una estructura que se muestra a continuación:





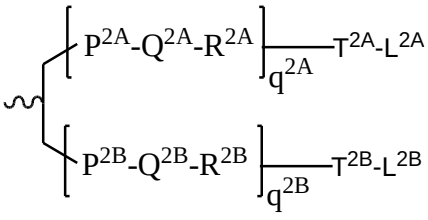
, o ,

en donde:

L^G es independientemente para cada ocurrencia un ligando, p. ej., carbohidrato, p. ej., monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, polisacárido; y

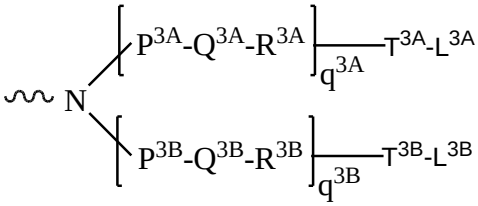
Z', Z", Z"' y Z"" son cada uno independientemente para cada ocurrencia O o S.

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende un ligando de la Fórmula (II), (III), (IV) o (V):



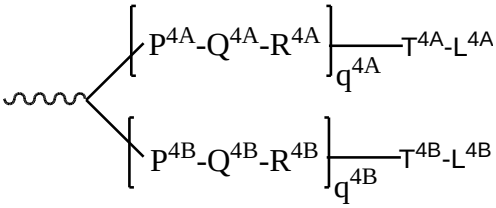
Fórmula (II)

,



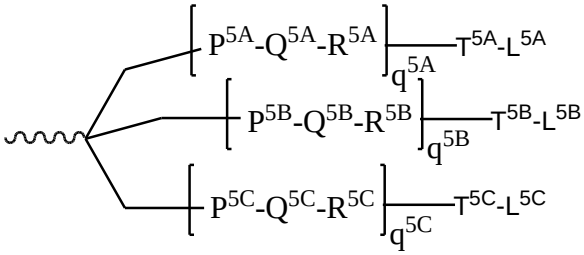
Fórmula (III)

,



Fórmula (IV)

, o



Fórmula (V)

,

en donde:

q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, q^{4A}, q^{4B}, q^{5A}, q^{5B} y q^{5C} representan independientemente para cada aparición 0-20 y en donde la unidad de repetición puede ser la misma o diferente;

Q y Q' están ausentes de manera independiente para cada ocurrencia, $–(P^7\text{-}Q^7\text{-}R^7)_p\text{-}T^7\text{-}$ or $–T^7\text{-}Q^7\text{-}T^{7'}\text{-}B\text{-}T^{8'}\text{-}Q^8\text{-}T^8$;

P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, P^{7}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}, T^{7}, $T^{7'}$, T^{8} y T^{8} son cada uno independientemente para cada aparición ausente, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH o CH_2O;

B es $–CH_2-N(B^L)-CH_2-$;

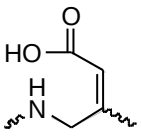
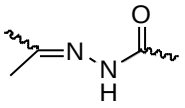
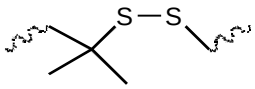
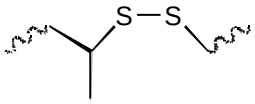
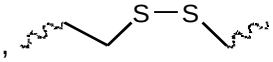
B^L es $–T^B-Q^B-T^{B'}-R^{x;}$

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}, Q^{7}, Q^{8} y Q^{B} son independientes para cada aparición ausente, alquileno, alquileno sustituido y en donde uno o más metilenos pueden interrumpirse o terminarse por uno o más de O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R'), C≡C o C(O);

T^B y $T^{B'}$ son cada uno independientemente para cada ocurrencia ausente, CO, NH, O, S, OC(O), OC(O)O, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(O)O, CH_2, CH_2NH o CH_2O;

R^x es un lipófilo (p. ej., colesterol, ácido cólico, ácido acético de adamantano, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, 1,3-Bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colínico, dimetoxitricilo, o fenoxazina), una vitamina (p. ej., folato, vitamina A, vitamina E, biotina, piridoxal), un péptido, un carbohidrato (p. ej., monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido, polisacárido), un componente endosomolítico, un corticosteroide (p. ej., uvaol, hecigenina, diosgenina), un terpeno (p. ej., triterpeno, p. ej., sarsasapogenina, Friedelina, ácido litocólico derivatizado de epifriedelanol), o un lípido catiónico;

R^{1}, R^{2}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{7} son cada uno independientemente para cada aparición ausente, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH,

NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  , o heterociclilo;

L^1, L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} son cada uno independientemente para cada ocurrencia un carbohidrato, p. ej., monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido;

R' y R" son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, OH, SH, o $N(R^N)_2$;

R^N es independientemente para cada ocurrencia H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o bencilo;

R^a es H o una cadena lateral de aminoácidos;

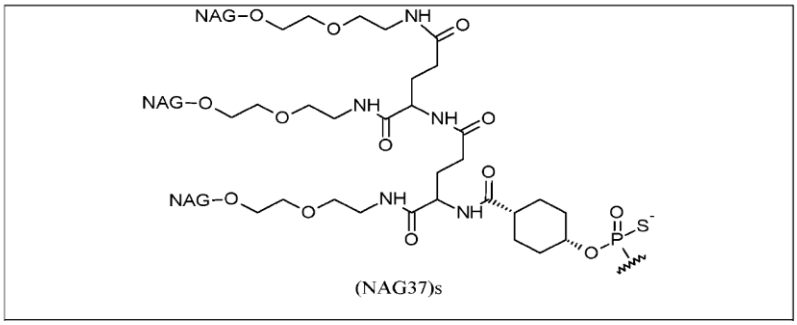
Z', Z", Z"' y Z"" son cada uno independientemente para cada ocurrencia O o S;

p representa independientemente para cada ocurrencia 0-20.

Como se discutió anteriormente, debido a que el ligando puede conjugarse con el agente de ARNi a través de un enlazador o portador, y debido a que el enlazador o portador puede contener un enlazador ramificado, el agente de ARNi puede entonces contener múltiples ligandos a través de los mismos o diferentes puntos de unión de la cadena principal al portador, o a través de los enlazadores ramificados. Por ejemplo, el punto de ramificación del enlazador ramificado puede ser un átomo bivalente, trivalente, tetravalente, pentavalente, o hexavalente, o un grupo que presenta tales múltiples valencias. En determinadas modalidades, el punto de ramificación es -N, -N(Q)-C, -O-C, -S-C, -SS-C, -C(O)N(Q)-C, -OC(O)N(Q)-C, -N(Q)C(O)-C, o -N(Q)C(O)O-C; en donde Q es independientemente para cada caso H o alquilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el punto de ramificación es glicerol o derivado de glicerol.

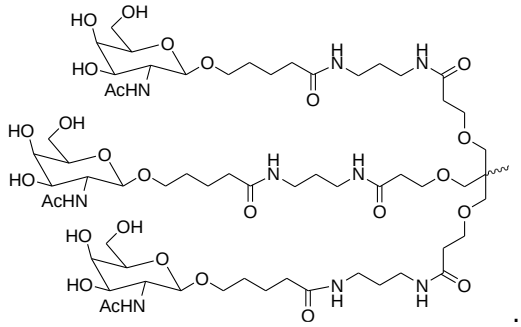
Los ligandos adecuados para su uso en las composiciones de la invención se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 8,106,022, 8,450,467, 8,882,895, 9,352,048, 9,370,581, 9,370,582, 9,867,882, 10,806,791, y 11,110,174, y en las publicaciones de patentes de Estados Unidos núms. 2009/239814, 200/9247608, 2012/136042, 2013/178512, 2014/179761, 2015/011615, 2015/119444, 2015/119445, 2016/051691, 2016/375137, 2018/326070, 2019/099493, 2019/184018, y 2020/297853, los contenidos completos de cada una de las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, un ligando adecuado es un ligando descrito en WO 2019/055633, cuyo contenido completo se incorpora en la presente descripción como referencia. En una modalidad, el ligando comprende la estructura más abajo:



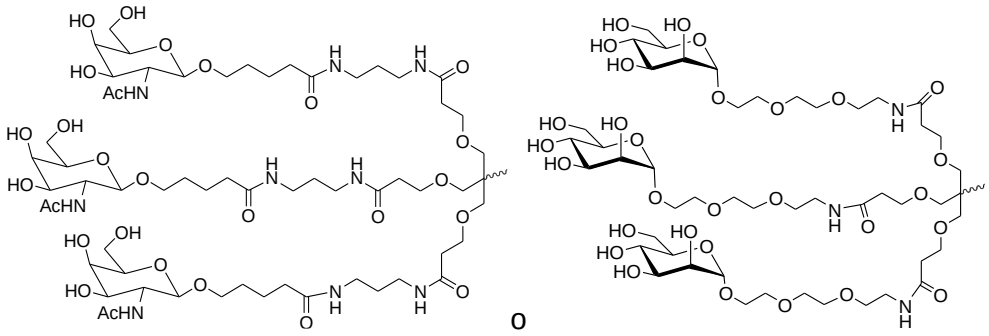
(NAG37)s

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende un ligando de estructura:



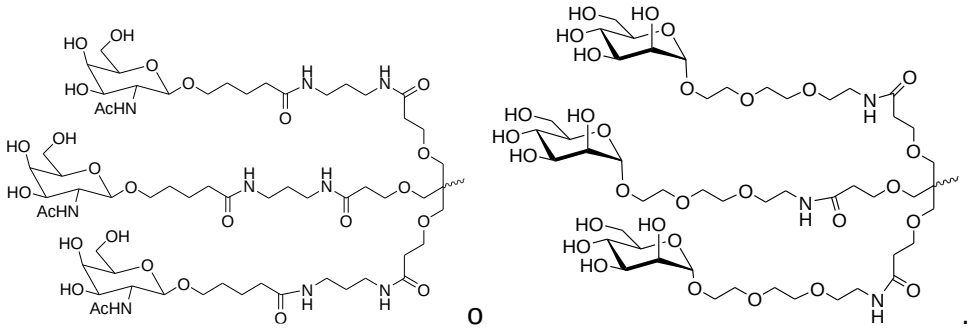
.

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención se conjuga con un ligando de estructura:



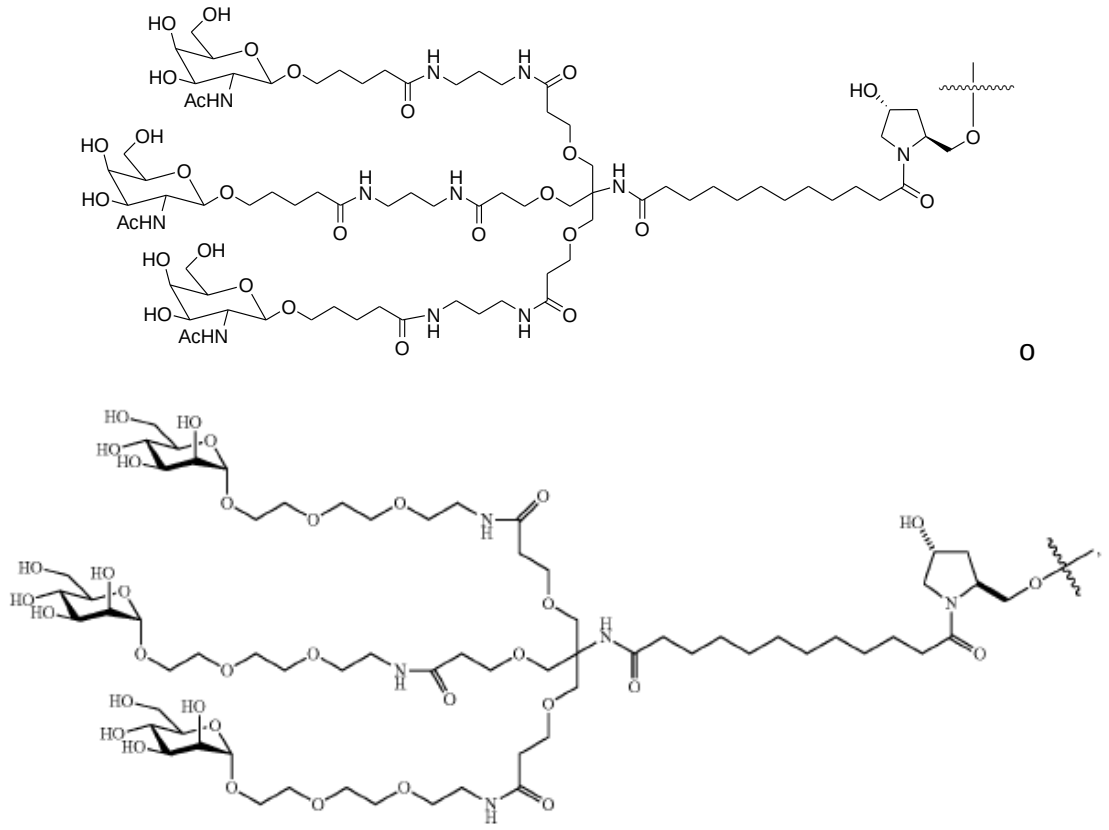
o

En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende un ligando de estructura:



o .

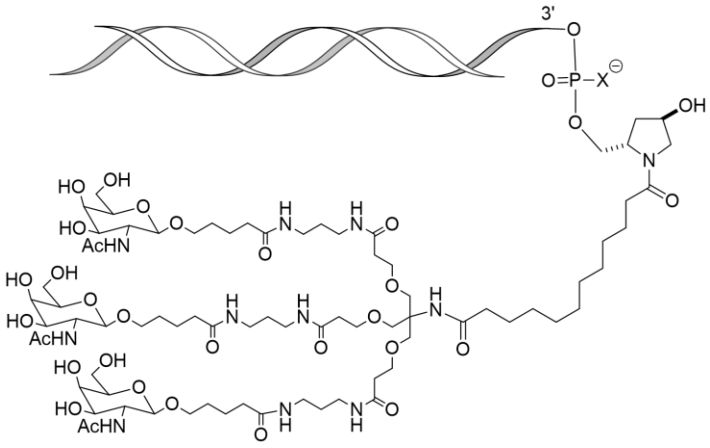
En determinadas modalidades, el agente de ARNbc de la invención comprende un monómero de estructura:



o

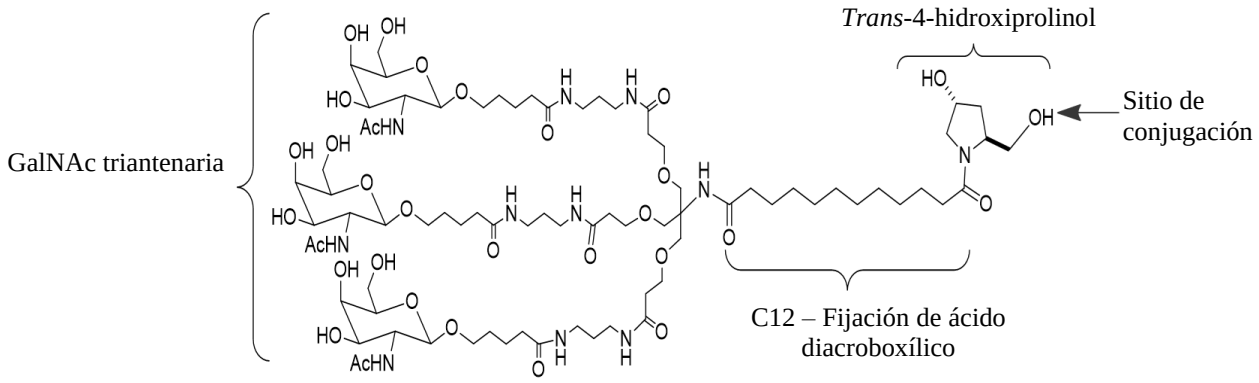
.

En algunas modalidades, el agente de ARNi se une al conjugado de carbohidratos a través de un enlazador como se muestra en el siguiente esquema, en donde X es O o S



.

En algunas modalidades, el agente de ARNi se conjuga a L96 como se define en la Tabla 1 y se muestra más abajo:



.

La síntesis de los ligandos y monómeros descritos anteriormente se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 8,106,022, cuyo contenido se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

VIII. Entrega de la Divulgación de un Agente de ARNi

La administración de un agente de ARNi de la descripción a una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto humano (p. ej., un sujeto que lo necesita, tal como un sujeto que tiene un trastorno metabólico, puede lograrse en un número de diferentes vías. Por ejemplo, la administración puede realizarse al contactar una célula con un agente de ARNi de la descripción ya sea *in vitro* o *in vivo*. La administración in vivo también puede realizarse directamente administrando una composición que comprende un agente de ARNi, por ejemplo, un ARNbc, a un sujeto. Alternativamente, la administración *in vivo* puede realizarse indirectamente administrando uno o más vectores que codifican y dirigen la expresión del agente de ARNi. Estas alternativas se discuten más adelante.

En general, cualquier método de administración de una molécula de ácido nucleico (*in vitro* o *in vivo*) puede adaptarse para su uso con un agente de ARNi de la descripción (ver, por ejemplo, Akhtar S. y Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol*. 2(5):139-144 y WO94/02595, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad). Para la administración *in vivo*, los factores a considerar para administrar un agente de ARNi incluyen, por ejemplo, la estabilidad biológica del agente administrado, la prevención de efectos no específicos y la acumulación del agente administrado en el tejido diana. Los efectos no específicos de un agente de ARNi pueden minimizarse mediante la administración local, por ejemplo, mediante inyección o implantación directa en un tejido o la administración tópica de la preparación. La administración local en un sitio de tratamiento maximiza la concentración local del agente, limita la exposición del agente a tejidos sistémicos que de cualquier otra manera pueden ser dañados por el agente o que pueden degradar el agente, y permite la administración de una dosis total más baja del agente de ARNi. Varios estudios han demostrado una inactivación exitosa de los productos génicos cuando se administra un agente de ARNi a nivel local. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración pulmonar, p. ej., inhalación, de un ARNbc, p. ej., SOD1, atenúa eficazmente la expresión de genes y proteínas en el tejido pulmonar y que hay una excelente absorción del ARNbc por parte de los bronquiolos y alvéolos del pulmón. La administración intraocular de un ARNbc del VEGF mediante inyección intravítrea en macacos cangrejeros (Tolentino, MJ. *y otros*, (2004) *Retina* 24:132-138) e inyecciones subretinianas en ratones (Reich, SJ. *y otros,* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) también demostraron que ambos previenen la neovascularización en un modelo experimental de degeneración macular relacionada con la edad. Además, la inyección intratumoral directa de un ARNbc en ratones reduce el volumen del tumor (Pille, J. *y otros,* (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274) y pueden prolongar la supervivencia de ratones portadores de tumor (Kim, WJ. *y otros*, (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S. *y otros*, (2007) *Mol. Term.* 15:515-523). La interferencia del ARN también ha demostrado éxito con la

administración local al SNC mediante inyección directa (Dorn, G. *et al.,* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH. *et al*. (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H. *et al.* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al*. (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya,Y., *et al*. (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) y a los pulmones mediante administración intranasal (Howard, KA. *et al*., (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X. *et al.*, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V. *et al.*, (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). Para administrar un agente de ARNi sistémicamente para el tratamiento de una enfermedad, el ARN puede modificarse o administrarse alternativamente mediante el uso de un sistema de administración de medicación; ambos métodos actúan para prevenir la rápida degradación del ARNbc por las endonucleasas y exonucleasas *in vivo*. La modificación del ARN o del portador farmacéutico también puede permitir el direccionamiento del agente de ARNi al tejido diana y evitar efectos no deseados fuera del objetivo (*por ejemplo*, sin desear limitarse a la teoría, el uso de GNA como se describe en la presente descripción se ha identificado para desestabilizar la región de origen de un ARNbc, lo que da como resultado una mayor preferencia de dichos ARNbc por la eficacia según la diana, con relación a los efectos fuera de la diana, ya que tales efectos fuera de la diana se debilitan significativamente por dicha desestabilización de la región de origen). Los agentes de ARNi pueden modificarse mediante conjugación química a grupos lipofílicos, como el colesterol, para mejorar la absorción celular y prevenir la degradación. Por ejemplo, un agente de ARNi dirigido a ApoB conjugado a un resto de colesterol lipófilo se inyectó sistemáticamente en ratones y dio como resultado la atenuación del ARNm de apoB tanto en el hígado como en el yeyuno (Soutschek, J., *et al*. (2004) *Nature* 432:173-178). Se ha demostrado que la conjugación de un agente de ARNi con un aptámero inhibe el crecimiento del tumor y media la regresión del tumor en un modelo de ratón de cáncer de próstata (McNamara, JO. *et al.*, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). En una modalidad alternativa, el agente de ARNi puede administrarse mediante el uso

de sistemas de administración de fármacos tales como una nanopartícula, un dendrímero, un polímero, liposomas o un sistema de administración catiónico. Los sistemas de administración catiónicos con carga positiva facilitan la unión de una molécula de agente de ARNi (con carga negativa) y también potencian las interacciones en la membrana celular con carga negativa para permitir la captación eficiente de un agente de ARNi por la célula. Los lípidos catiónicos, dendrímeros o polímeros pueden unirse a un agente de ARNi, o inducirse a formar una vesícula o micela (ver *por ejemplo*, Kim SH, *y otros,* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116) que envuelve un agente de ARNi. La formación de vesículas o micelas evita además la degradación del agente de ARNi cuando se administra de forma sistémica. Los métodos para fabricar y administrar complejos de agente de ARNi catiónico están dentro de las capacidades de un experto en la técnica (ver p. ej., Sorensen, DR., *et al.* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN., *et al.* (2003) *Clin. Cancer Res*. 9:1291-1300; Arnold, AS *et al.* (2007) *J. Hypertens*. 25:197-205, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad). Algunos ejemplos no limitantes de sistemas de administración de medicación útiles para la administración sistémica de los agentes de ARNi incluyen DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), supra; Verma, UN. *et al.*, (2003), supra), Oligofectamine, "solid nucleic acid lipid particles" (Zimmermann, TS. *et al.,* (2006) *Nature* 441:111-114), cardiolipina (Chien, PY. *et al.*, (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A. *et al.*, (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), polietilenimina (Bonnet ME. *et al.*, (2008) *Pharm. Res.* 16 de agosto Epub antes de su publicación impresa; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), péptidos Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487), y poliamidoaminas (Tomalia, DA. *et al.*, (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H. *et al.*, (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). En algunas modalidades, un agente ARNi forma un complejo con ciclodextrina para la administración sistémica. Los métodos para la administración y las composiciones farmacéuticas de los

agentes de ARNi y las ciclodextrinas se pueden encontrar en la patente de EE. UU. núm. 7,427,605, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Determinados aspectos de la presente descripción se refieren a un método para reducir la expresión de un gen diana, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con el agente de ARNi bicatenario de la descripción. En una modalidad, la célula es una célula hepática. En una modalidad, la célula es un adipocito.

En determinadas modalidades, el agente de ARNi se absorbe en uno o más tejidos o tipos de células presentes en órganos, p. ej., hígado, tejido adiposo.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para reducir la expresión y/o actividad de un gen diana, p. ej., NHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto el agente de ARNi bicatenario de la descripción.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno metabólico o está en riesgo de tener o en riesgo de desarrollar un trastorno metabólico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNi bicatenario de la descripción, que trata de esta manera al sujeto.

En una modalidad, el agente ARNi bicatenario se administra al sujeto por vía subcutánea.

En una modalidad, el agente de ARNi bicatenario se administra intramuscularmente.

En una modalidad, el agente de ARNi bicatenario se administra por vía intravenosa.

En una modalidad, el agente de ARNi bicatenario se administra por administración de sistema pulmonar, p. ej., administración intranasal, o administración oral inhalatoria.

Para facilitar la exposición, las formulaciones, composiciones y métodos en esta sección se discuten en gran medida con respecto a los compuestos de ARNpi modificados. Se puede entender, sin embargo, que estas formulaciones, composiciones y métodos pueden practicarse

con otros compuestos de ARNpi, p. ej., compuestos de ARNpi no modificados, y dicha práctica está dentro de la descripción. Una composición que incluye un agente de ARNi puede administrarse a un sujeto por una variedad de rutas. Las vías ilustrativas incluyen sistema pulmonar, intravenosa, subcutánea, intraventricular, oral, tópica, rectal, anal, vaginal, nasal, pulmonar y ocular.

Los agentes de ARNi de la descripción pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración. Tales composiciones típicamente incluyen una o más especies de agente de ARNi y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente descripción, el idioma “portador farmacéuticamente aceptable” pretende incluir cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de demora de absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de este en las composiciones. Los compuestos activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden administrarse de varias maneras en dependencia de si se desea un tratamiento local o sistémico y en el área a tratar. La administración puede ser intratraqueal, intranasal, tópica (que incluye oftálmica, vaginal, rectal, intranasal, transdérmica), oral, parenteral, o pulmonar, p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen nebulizador. La administración parenteral incluye goteo intravenoso, inyección subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o administración intratecal o intraventricular.

La ruta y el lugar de administración pueden elegirse para potenciar el direccionamiento. Por ejemplo, para actuar sobre las células musculares, la inyección intramuscular en los

músculos de interés sería una opción lógica. Las células pulmonares podrían ser diana al administrar el agente de ARNi en forma de polvo o aerosol. Las células endoteliales vasculares podrían dirigirse al recubrir un catéter con balón con el agente de ARNi e introducir mecánicamente el ARN.

Las composiciones para la administración del sistema pulmonar pueden incluir soluciones acuosas, p. ej., para la administración inhalatoria intranasal u oral, portadores adecuados compuestos de, p. ej., lípidos (liposomas, niosomas, microemulsiones, micelas lipídicas, nanopartículas lipídicas sólidas) o polímeros (micelas poliméricas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, nonogeles, nanocápsulas) adyuvante, p. ej., para administración inhaladora oral. Las composiciones acuosas pueden ser estériles y pueden contener opcionalmente amortiguadores, diluyentes, potenciadores de la absorción y otros aditivos adecuados. Dicha administración permite tanto la administración sistémica como local de los agentes de ARNi bicatenarios de la invención.

La administración intranasal puede incluir la instilación o insuflación de un agente de iARN bicatenario en la cavidad nasal con jeringas o goteros aplicando unas gotas a la vez o mediante atomización. Las formas de dosificación adecuadas para la administración intranasal incluyen gotas, polvos, nieblas nebulizadas, y pulverizaciones. Los dispositivos de administración nasal incluyen, entre otros, inhalador de vapor, gotero nasal, botella pulverizadora, bomba de pulverización de dosis medida, atomizador de pulverización a gas, nebulizador, pulverizador mecánico de polvo, inhalador accionado por aire, e insuflador. Los dispositivos para administración más profunda en el sistema respiratorio, p. ej., en el pulmón, incluyen nebulizador, inhalador dosificador presurizado, inhalador de polvo seco y dispositivo de vaporización térmica en aerosol. Los dispositivos para administración por inhalación están disponiblespor proveedores comerciales. Los dispositivos pueden ser de dosis fija o variable, de dosis única o multidosis, desechables o reutilizables en dependencia de, por ejemplo, la

enfermedad o trastorno que se va a prevenir o tratar, el volumen del agente que se va a administrar, la frecuencia de administración del agente, y otras consideraciones en la técnica.

La administración oral por inhalación puede incluir el uso de un dispositivo, p. ej., un inhalador de polvo seco (DPI) de dosis única/múltiple impulsado por energía o por respiración pasiva, para administrar un agente de iARN bicatenario al sistema pulmonar. Las formas de dosificación adecuadas para la administración por inhalación oral incluyen polvos y soluciones. Los dispositivos adecuados para la administración por inhalación oral incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medida, e inhaladores de polvo seco. Los inhaladores de polvo seco son los dispositivos más populares utilizados para administrar fármacos, especialmente proteínas a los pulmones. Los ejemplos de inhaladores de polvo seco disponibles comercialmente incluyen Spinhaler (Fisons Pharmaceuticals, Rochester, NY) y Rotahaler (GSK, RTP, NC). Hay varios tipos de nebulizadores disponibles, es decir, nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de malla vibratoria. Los nebulizadores a chorro son impulsados por aire comprimido. Los nebulizadores ultrasónicos utilizan un transductor piezoeléctrico para crear gotas a partir de un depósito líquido abierto. Los nebulizadores de malla vibratoria utilizan membranas perforadas accionadas por un piezoelemento anular para vibrar en modo de flexión resonante. Los orificios en la membrana tienen un tamaño de sección transversal grande en el lado de suministro de líquido y un tamaño de sección transversal estrecho en el lado desde donde emergen las gotas. Dependiendo de la aplicación terapéutica, se pueden ajustar los tamaños de los orificios y la cantidad de orificios. La selección de un dispositivo adecuado depende de los parámetros, como la naturaleza del fármaco y su formulación, el lugar de acción y la fisiopatología del pulmón. Las suspensiones y soluciones acuosas se nebulizan de manera eficaz. Los aerosoles basados en tecnologías de malla de vibración generada mecánicamente también se han utilizado con éxito para administrar proteínas a los pulmones.

La cantidad de agentes de ARNi ipara administración del sistema pulmonar puede variar de un gen diana a otro gen diana y la cantidad adecuada que debe aplicarse puede tener que determinarse individualmente para cada gen diana. Por lo general, esta cantidad varía de 10 µg a 2 mg, o de 50 µg a 1500 µg, o de 100 µg a 1000 µg.

Las formulaciones para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Los condones recubiertos, los guantes y similares también pueden ser útiles.

Las composiciones para la administración oral incluyen polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua, jarabes, elixires o medios no acuosos, comprimidos, cápsulas, pastillas, o troches. En el caso de los comprimidos, los portadores que pueden usarse incluyen lactosa, citrato de sodio y sales de ácido fosfórico. Varios desintegrantes, como el almidón, y los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco, se usan comúnmente en los comprimidos. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles son lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, las composiciones de ácido nucleico pueden combinarse con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden agregar determinados agentes endulzantes o saborizantes. Las composiciones adecuadas para la administración oral de los agentes de la invención se describen además en la solicitud de PCT núm. PCT/US20/33156, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia.

Las composiciones para la administración intratecal o intraventricular pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener amortiguadores, diluyentes, y otros aditivos adecuados.

Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener amortiguadores, diluyentes, y otros aditivos adecuados. La inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito. Para uso intravenoso, la concentración total de solutos puede controlarse para que la preparación sea isotónica.

En una modalidad, la administración del compuesto de ARNpi, p. ej., un compuesto de ARNpi bicatenario,es parenteral, por ejemplo, intravenosa (por ejemplo, como un bolo o como una infusión difusible), intradérmica, intraperitoneal, intramuscular, intratecal, intraventricular, intracraneal, subcutánea, transmucosa, bucal, sublingual, endoscópica, rectal, oral, vaginal, tópica, sistema pulmonar, intranasal, uretral u ocular. La administración puede ser proporcionada por el sujeto o por otra persona, *por ejemplo*, un proveedor de atención médica. El medicamento se puede suministrar en dosis medidas o en un dispensador que administre una dosis medida. Los modos de administración seleccionados se describen en mayor detalle más abajo.

A. Agentes de ARNi codificados por vectores de la descripción

Los agentes de ARNi dirigidos al gen diana pueden expresarse a partir de unidades de transcripción insertadas en vectores de ADN o ARN (véase, *p. ej.*, Couture, A, *y otros*, *TIG.* (1996), 12:5-10; WO 00/22113, WO 00/22114, y US 6,054,299). La expresión puede ser sostenida (meses o más), dependiendo del constructo específico usado y del tejido diana o tipo de célula. Estos transgenes pueden introducirse como un constructo lineal, un plásmido circular o un vector viral, que puede ser un vector integrador o no integrador. El transgén también puede construirse para permitir que se herede como un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al.*, (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 92:1292).

La cadena o cadenas individuales de un agente de ARNi pueden transcribirse de un promotor en un vector de expresión. Cuando se van a expresar dos cadenas separadas para generar, por ejemplo, un ARNbc, pueden cointroducirse dos vectores de expresión separados (p. ej., mediante transfección o infección) en una célula diana. Alternativamente, cada cadena individual de un ARNbc puede transcribirse mediante promotores que se ubican en el mismo plásmido de expresión. En una modalidad, un ARNbc se expresa como polinucleótidos repetidos invertidos unidos por una secuencia de polinucleótidos enlazador de manera que el ARNbc tiene una estructura de tallo y bucle.

Los vectores de expresión de agentes de ARNi generalmente son plásmidos de ADN o vectores virales. Los vectores de expresión compatibles con células eucariotas, tales como aquellos compatibles con células de vertebrados, pueden usarse para producir construcciones recombinantes para la expresión de un agente de ARNi como se describe en la presente descripción. La administración de vectores que expresan agentes de ARNi puede ser sistémica, tal como mediante administración intravenosa o intramuscular, mediante la administración a células diana explantadas del paciente seguida de la reintroducción en el paciente, o por cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

Los sistemas de vectores virales que pueden utilizarse con los métodos y composiciones que se describen en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a: (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, que incluye, pero no se limitan a, vectores de lentivirus, virus de la leucemia murina de Moloney, *etc*.; (c) vectores de virus adenoasociados; (d) vectores de virus del herpes simple; (e) vectores de SV 40; (f) vectores de virus de polioma; (g) vectores de virus del papiloma; (h) vectores de picornavirus; (i) vectores del virus de la viruela, tal como un ortopox, *por ejemplo*, vectores del virus de vaccinia o avipox, *por ejemplo*, la viruela del canario o la viruela aviar; y (j) un adenovirus sin entrañas o dependiente del auxiliar. Los virus de replicación defectuosa también pueden ser ventajosos.

Se incorporarán o no diferentes vectores en el genoma de las células. Las construcciones pueden incluir secuencias víricas para la transfección, si se desea. Alternativamente, el constructo puede incorporarse en vectores capaces de replicación episómica, por ejemplo, vectores EPV y EBV. Los constructos para la expresión recombinante de un agente de ARNi generalmente requieren elementos reguladores, por ejemplo, promotores, potenciadores, *etc*., para garantizar la expresión del agente de ARNi en las células diana. Otros aspectos a considerar para los vectores y las construcciones se conocen en la técnica.

IX. Composiciones farmacéuticas

La presente descripción también incluye composiciones y formulaciones farmacéuticas que incluyen los agentes ARNi de la descripción. En una modalidad, se proporcionan en la presente descripción composiciones farmacéuticas que contienen un agente de ARNi, como se describe en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el agente de ARNi son útiles para tratar a un sujeto que se beneficiaría de inhibir o reducir la expresión de un gen diana, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC, p. ej., un sujeto que tiene un trastorno metabólico. Tales composiciones farmacéuticas se formulan basadas en el modo de administración. Un ejemplo son las composiciones que se formulan para la administración sistémica *mediante* administración parenteral, *por ejemplo*, mediante administración intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SQ).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención están libres de pirógenos o no pirogénicas.

En una modalidad, el vehículo de administración puede administar un compuesto de ARNi, por ejemplo, un compuesto de ARNi bicatenario, o compuesto de ARNipmc, (por ejemplo, un precursor de este, por ejemplo, un compuesto de ARNipi más grande que puede

procesarse en un compuesto de ARNipi, o un ADN que codifica un compuesto de ARNpi, por ejemplo, un compuesto de ARNpi bicatenario, o un compuesto de ARNipi, o precursor de estos) a una célula mediante una vía de administración tópica. El vehículo de administración puede ser vesículas microscópicas. En un ejemplo, las vesículas microscópicas son liposomas. En algunas modalidades, los liposomas son liposomas catiónicos. En otro ejemplo las vesículas microscópicas son micelas. En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye un compuesto de ARNip, por ejemplo, un compuesto de ARNip bicatenario, o compuesto de ARNipi, (por ejemplo, un precursor de estos, por ejemplo, un compuesto de ARNipi más grande que puede procesarse en un compuesto de ARNipi, o un ADN que codifica un compuesto de ARNip, por ejemplo, un compuesto de ARNip bicatenario, o un compuesto de ARNipi, o precursor de estos) en una forma de dosificación inyectable. En una modalidad, la forma de dosificación inyectable de la composición farmacéutica incluye soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles. En algunas modalidades, la solución estéril puede incluir un diluyente tal como agua; solución salina; aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, o propilenglicol.

En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye un compuesto de ARNip, por ejemplo, un compuesto de ARNip bicatenario, o compuesto de ARNipi, (por ejemplo, un precursor de este, por ejemplo, un compuesto de ARNipi más grande que puede procesarse en un compuesto de ARNipi, o un ADN que codifica un compuesto de ARNip, por ejemplo, un compuesto de ARNip bicatenario, o un compuesto de ARNipi, o precursor de estos) en una forma de dosificación oral. En una modalidad, la forma de dosificación oral se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas y cápsulas de gel. En otra modalidad, la composición farmacéutica incluye un material entérico que impide sustancialmente la disolución de los comprimidos, cápsulas o cápsulas de gel en un estómago de mamífero. En algunas modalidades, el material entérico es un recubrimiento. El

recubrimiento puede ser ftalato de acetato, propilenglicol, monoleato de sorbitán, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o ftalato de acetato de celulosa. En una modalidad, la forma de dosificación oral de la composición farmacéutica incluye un potenciador de penetración, p. ej., un potenciador de penetración descrito en la presente descripción.

En otra modalidad, la forma de dosificación oral de la composición farmacéutica incluye un excipiente. En un ejemplo, el excipiente es polietilenglicol. En otro ejemplo, el excipiente es precirol.

En otra modalidad, la forma de dosificación oral de la composición farmacéutica incluye un plastificante. El plastificante puede ser ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo de triacetina, ftalato de dibutilo o citrato de trietilo.

X. Métodos para inhibir la expresión del gen diana

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para reducir la expresión de un gen diana, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC, en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un agente de ARNbc de la invención. Los métodos incluyen poner en contacto la célula con un ARNbc de la descripción; y mantener la célula durante un tiempo suficiente para obtener la degradación de transcripciones de ARNm de un gen diana, lo que inhibe de esta manera la expresión del gen diana en la célula.

La reducción en la expresión génica puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, una reducción en la expresión de una diana puede determinarse mediante la determinación del nivel de expresión de ARNm del gen diana mediante el uso de métodos rutinarios para un experto en la técnica, p. ej., técnica de northern blotting, qRT-PCR; mediante la determinación del nivel de proteína de una proteína diana

mediante el uso de métodos rutinarios para un experto en la técnica, tal como inmunoelectrotransferencia, técnicas inmunitarias.

En los métodos de la descripción, la célula puede ponerse en contacto *in vitro* o *in vivo*, es decir, la célula puede estar dentro de un sujeto. El contacto de una célula *in vivo* con el agente de ARNi incluye contactar una célula o grupo de células dentro de un sujeto, *por ejemplo*, un sujeto humano, con el agente de ARNi. También son posibles combinaciones de métodos *in vitro* e *in vivo* para contactar una célula.

La célula puede ser una célula extrahepática, como una célula hepática o un adipocito.

Una célula adecuada para el tratamiento mediante el uso de los métodos de la descripción puede ser cualquier célula que expresa un gen diana. Una célula adecuada para usar en los métodos de la descripción puede ser una célula de mamíferos, por ejemplo, una célula de primate (tal como una célula humana, o una célula de primate no humana, p. ej., una célula de mono o una célula de chimpancé), una célula de primate no humana (tal como una célula de rata, o una célula de ratón). En una modalidad, la célula es una célula humana, por ejemplo, una célula hepática humana o una célula renal humana.

El contacto con una célula puede ser directo o indirecto, como se discutió anteriormente. Además, el contacto con una célula puede lograrse *mediante* un ligando de direccionamiento, que incluye cualquier ligando que se describe en la presente descripción o que se conoce en la técnica. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un resto de carbohidrato, *por ejemplo*, un ligando GalNAc, o cualquier otro ligando que dirija el agente de ARNi a un sitio de interés. En determinadas modalidades, el agente de ARNi no incluye un ligando de direccionamiento.

El término “inhibir”, como se usa en la presente descripción, se usa indistintamente con “reducir”, “silenciar”, “regular negativamente”, “suprimir”, y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición. En determinadas modalidades, un nivel de inhibición, *por ejemplo*,

para un agente de ARNi de la presente descripción, puede evaluarse en condiciones de cultivo celular, *por ejemplo*, en donde las células en el cultivo celular se transfectan *mediante* transfección mediada por Lipofectamine™ a una concentración en la proximidad de una célula de 10 nM o menos, 1 nM o menos, *etc*. La inactivación de un agente de ARNi determinado puede determinarse *mediante* la comparación de los niveles tratados previamente en el cultivo celular frente a los niveles tratados después en el cultivo celular, opcionalmente también comparando contra las células tratadas en paralelo con una forma de agente de ARNi revuelto u otra forma de agente de control. De esta manera, la inactivación en el cultivo celular, por ejemplo, preferentemente 50 % o más, puede identificarse como indicativa de “inhibición” o “reducción”, “regulación negativa” o “supresión”, *etc*. que ha ocurrido. Se contempla expresamente que la evaluación del ARNm diana o los niveles de proteína codificada (y, por lo tanto, un grado de “inhibición”, etc. causado por un agente de ARNi de la descripción) también puede evaluarse en sistemas *in vivo* para los agentes de ARNi de la presente descripción, en condiciones debidamente controladas como se describe en la técnica.

La frase “inhibición de la expresión de un gen diana” o “inhibición de la expresión de una diana”, como se usa en la presente descripción, incluye la inhibición de la expresión de cualquier gen diana (como, por ejemplo, un gen diana de ratón, un gen diana de rata, un gen diana de mono o un gen diana humano), así como también variantes o mutantes de un gen diana que codifican una proteína diana. Por lo tanto, el gen diana puede ser un gen diana de tipo silvestre, un gen diana mutante o un gen diana transgénico en el contexto de una célula, grupo de células u organismo manipulados genéticamente.

“Inhibir la expresión de un gen diana” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen diana, por ejemplo, la supresión al menos parcial de la expresión de un gen diana, tal como una inhibición de al menos el 20 %. En determinadas modalidades, la inhibición es de al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos 70 %, al menos

aproximadamente 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %; o por debajo del nivel de detección del método de ensayo. En determinado método, la inhibición se mide a una concentración de 10 nM del ARNpi mediante el uso del ensayo de luciferasa proporcionado en el Ejemplo 1.

La expresión del gen diana puede evaluarse en función del nivel de cualquier variable asociada con la expresión del gen diana, por ejemplo, el nivel de ARNm diana o el nivel de proteína diana.

La inhibición puede evaluarse mediante una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables en comparación con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utiliza en la técnica, *por ejemplo*, un nivel inicial previo a la dosis, o un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no se trata o se trata con un control (tal como, *por ejemplo*, control de amortiguador solo o control de agente inactivo).

En algunas modalidades de los métodos de la descripción, la expresión de un gen diana se inhibe por al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %, o por debajo del nivel de detección del ensayo. En determinadas modalidades, los métodos incluyen una inhibición clínicamente relevante de la expresión de un gen diana, p. ej., como se demuestra por un resultado clínicamente relevante después del tratamiento de un sujeto con un agente para reducir la expresión de un gen diana.

La inhibición de la expresión de un gen diana puede manifestarse mediante una reducción de la cantidad de ARNm expresado por una primera célula o grupo de células (tales células pueden estar presentes, por ejemplo, en una muestra derivada de un sujeto) en la que se transcribe un gen diana y que se han tratado (por ejemplo, al contactar la célula o las células con un agente de ARNi de la descripción, o mediante la administración de un agente de ARNi de la descripción a un sujeto en el que las células están o estaban presentes) de manera que

se inhibe la expresión de un gen diana, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idénticas a la primera célula o grupo de células pero que no se han tratado de esta manera o no (célula de control no tratada con un agente de ARNi o no tratada con un agente de ARNi dirigido al genoma de interés). El grado de inhibición puede expresarse en términos de:

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

En otras modalidades, la inhibición de la expresión de un gen diana puede evaluarse en términos de una reducción de un parámetro que se une funcionalmente a una expresión del gen diana, p. ej., expresión de la proteína diana. El silenciamiento del gen diana puede determinarse en cualquier célula que exprese un gen diana, ya sea endógeno o heterólogo a partir de una construcción de expresión, y mediante cualquier ensayo conocido en la técnica.

La inhibición de la expresión de una proteína diana puede manifestarse mediante una reducción en el nivel de la proteína diana que se expresa por una célula o grupo de células (por ejemplo, el nivel de proteína expresado en una muestra derivada de un sujeto). Como se explicó anteriormente, para la evaluación de la supresión del genoma, la inhibición de los niveles de expresión de proteínas en una célula o grupo de células tratados puede expresarse de manera similar como un porcentaje del nivel de proteína en una célula de control o grupo de células.

Una célula o grupo de células de control que puede usarse para evaluar la inhibición de la expresión de un gen diana incluye una célula o grupo de células que aún no se ha contactado con un agente de ARNi de la descripción. Por ejemplo, la célula o grupo de células

de control puede derivarse de un sujeto individual (*por ejemplo*, un sujeto humano o animal) antes del tratamiento del sujeto con un agente de ARNi.

El nivel del ARNm del gen diana que se expresa por una célula o grupo de células puede determinarse mediante el uso de cualquier método que se conoce en la técnica para evaluar la expresión del ARN. En una modalidad, el nivel de expresión de gen diana en una muestra se determina mediante la detección de un polinucleótido transcrito, o una porción de este, por ejemplo, ARNm del gen diana. El ARN puede extraerse de las células mediante el uso de técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, mediante el uso de la extracción de isotiocianato de ácido de fenol/guanidina (RNAzol B; Biogenesis), los kits de preparación de ARN RNeasy™ (Qiagen®) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Los formatos de ensayo típicos que utilizan la hibridación con ácido ribonucleico incluyen ensayos de ejecución nuclear, RT-PCR, ensayos de protección de ARNasa, hibridación northern, hibridación *in situ* y análisis de micromatriz. El ARNm diana circulante puede detectarse mediante el uso de métodos descritos en el documento núm. WO2012/177906, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, el nivel de expresión del gen diana se determina mediante el uso de una sonda de ácido nucleico. El término “sonda”, como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier molécula que es capaz de unirse selectivamente a un ácido nucleico o proteína diana específica, o fragmento de estos. Las sondas pueden sintetizarse por un experto en la técnica, o derivarse de preparaciones biológicas apropiadas. Las sondas pueden diseñarse específicamente para marcarse. Los ejemplos de moléculas que pueden utilizarse como sondas incluyen, pero no se limitan a, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos y moléculas orgánicas.

El ARNm aislado puede usarse en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero no se limitan a, análisis Southern o northern, análisis de reacción en cadena de la

polimerasa (PCR) y matrices de sondas. Un método para la determinación de los niveles de ARN implica contactar el ARN aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridarse al ARN diana. En una modalidad, el ARN se inmoviliza en una superficie sólida y entra en contacto con una sonda, por ejemplo, con el ARN aislado en un gel de agarosa y transfiriendo el ARN del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En una modalidad alternativa, la(s) sonda(s) se inmovilizan en una superficie sólida y el ARN se pone en contacto con la(s) sonda(s), por ejemplo, en una matriz de chips del gen Affymetrix®. Un experto en la técnica puede adaptar fácilmente los métodos de detección de ARN conocidos para su uso en la determinación del nivel de ARNm diana.

Un método alternativo para determinar el nivel de expresión de diana en una muestra implica el proceso de amplificación de ácidos nucleicos o transcriptasa inversa (para preparar el ADNc) de, por ejemplo, ARNm en la muestra, *por ejemplo*, mediante RT-PCR (la modalidad experimental establecida en Mullis, 1987, patente de los EE. UU. núm. 4,683,202), reacción en cadena de la ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), replicación de secuencia autosostenida (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Replicasa Q-Beta (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), replicación de círculos rodantes (Lizardi *et al.*, patente de EE. UU. núm. 5,854,033) o cualquier otro método de amplificación de ácidos nucleicos, seguido de la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Estos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácido nucleico si tales moléculas están presentes en números muy bajos. En aspectos particulares de la descripción, el nivel de expresión de diana se determina mediante RT-PCR fluorogénica cuantitativa (*es decir*, el sistema TaqMan™), mediante un ensayo de Luciferasa Dual-Glo®, o mediante otro método reconocido en la técnica para medir la expresión de diana o el nivel de ARNm.

El nivel de expresión del ARNm diana puede controlarse usando una membrana de transferencia (tal como se usa en el análisis de hibridación tal como northern, Southern, dot, y similares), o micropocillos, tubos de muestras, geles, microesferas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprende ácidos nucleicos unidos). Consulte las patentes de Estados Unidos núms. 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 y 5,445,934, que se incorporan en la presente descripción como referencia. La determinación del nivel de expresión diana puede comprender además el uso de sondas de ácido nucleico en solución.

En algunas modalidades, el nivel de expresión de ARN se evalúa mediante el uso de ensayos de ADN ramificado (ADNb) o PCR en tiempo real (qPCR). El uso de este método PCR se describe y ejemplifica en los Ejemplos presentados en la presente descripción. Tales métodos también pueden usarse para la detección de ácidos nucleicos diana.

El nivel de expresión de la proteína diana puede determinarse mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica para la medición de los niveles de proteína. Tales métodos incluyen, por ejemplo, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de hiperdifusión, reacciones a la precipitina en líquido o gel, espectroscopía de absorción, un ensayo colorimétrico, ensayos espectrofotométricos, citometría de flujo, inmunodifusión (simple o doble), inmunoelectroforesis, transferencia western, radioinmunoensayo (RIA), enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, ensayos de electroquimioluminiscencia, y similares. Tales ensayos también pueden usarse para la detección de proteínas que indican la presencia o replicación de proteínas diana.

En algunas modalidades, la eficacia de los métodos de la descripción en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el gen diana se evalúa mediante una disminución en el nivel de ARNm diana (p. ej., mediante la evaluación de un nivel de gen diana en sangre o de cualquier otra manera).

En algunas modalidades, la eficacia de los métodos de la descripción en el tratamiento de una enfermedad relacionada con un gen diana se evalúa por una disminución en el nivel de ARNm diana (p. ej., mediante la evaluación de una muestra de hígado o riñón para el nivel diana, mediante biopsia, o de cualquier otra manera).

En algunas modalidades de los métodos de la descripción, el agente de ARNi se administra a un sujeto de manera que el agente de ARNi se administra a un sitio específico dentro del sujeto. La inhibición de la expresión de diana puede evaluarse mediante el uso de mediciones del nivel o cambio en el nivel de ARNm diana o proteína diana en una muestra derivada de un sitio específico dentro del sujeto, por ejemplo, células del hígado o riñón. En determinadas modalidades, los métodos incluyen una inhibición clínicamente relevante de la expresión de diana, *p. ej.*, como se demuestra por un resultado clínicamente relevante después del tratamiento de un sujeto con un agente para reducir la expresión de gen diana.

Como se usa en la presente descripción, los términos que detectan o determinan un nivel de un analito se refieren a realizar las etapas para determinar si un material, *por ejemplo*, proteína, ARN, está presente. Como se usa en la presente descripción, los métodos para detectar o determinar incluyen la detección o determinación de un nivel de analito que está más abajo del nivel de detección para el método usado.

XI. Métodos profilácticos y de tratamiento de la invención

La presente invención también proporciona métodos para usar un ARNi de la invención o una composición que contiene un ARNi de la invención para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico, de este modo, prevenir o tratar un trastorno metabólico, p. ej*.,* síndrome metabólico, un trastorno de los carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal, una enfermedad cardiovascular; un trastorno del peso

corporal. En los métodos de la invención, la célula puede ponerse en contacto con el ARNip *in vitro* o *in vivo*, es decir, la célula puede estar dentro de un sujeto.

Una célula adecuada para el tratamiento mediante el uso de los métodos de la invención puede ser cualquier célula que expresa un gen diana asociado con un trastorno metabólico, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC, p. ej., una célula de adipocito, o una célula hepática. Una célula adecuada para usar en los métodos de la invención puede ser una célula de mamíferos, *por ejemplo,* una célula de primate (tal como una célula humana, que incluye una célula humana en un animal quimérico no humano, o una célula de primate no humana, *por ejemplo*, una célula de mono o una célula de chimpancé), o una célula no primate. En determinadas modalidades, la célula es una célula humana, por ejemplo, una célula hepática humana. En los métodos de la invención, la expresión de gen diana se inhibe en la célula por al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95, o hasta un nivel más abajo del nivel de detección del ensayo.

Los métodos *in vivo* de la invención pueden incluir administrar a un sujeto una composición que contiene un ARNi, donde el ARNi incluye una secuencia de nucleótidos que es complementaria a al menos una parte de una transcripción de ARN del gen diana del mamífero al que se va a administrar el agente de ARNi. La composición puede administrarse mediante cualquier medio conocido en la técnica que incluye, pero no se limita a, la vía oral, intraperitoneal, o parenteral, que incluye la administración intracraneal (por ejemplo, intraventricular, intraparenquimatosa, e intratecal), intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, de las vías aéreas (aerosol), nasal, rectal, intraocular (por ejemplo, periocular, conjuntival, subtenón, intracameral, intravítrea, intraocular, yuxtaescleral anterior o posterior, subretiniana, subconjuntival, retrobulbar, o inyección intracanalicular), intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, de las vías aéreas (aerosol), y tópica (que incluye bucal y sublingual).

En determinadas modalidades, las composiciones se administran por infusión intravenosa o inyección. En determinadas modalidades, las composiciones se administran por inyección subcutánea. En determinadas modalidades, las composiciones se administran por inyección intramuscular.

El modo de administración puede elegirse en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en función del área a tratar. La ruta y el lugar de administración pueden elegirse para potenciar el direccionamiento.

En un aspecto, la presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en un mamífero. Los métodos incluyen administrar al mamífero una composición que comprende un ARNbc que se dirige a un gen diana en una célula del mamífero y mantener al mamífero durante un tiempo suficiente para obtener la degradación de la transcripción de ARNm del gen diana, de esta manera se inhibe la expresión del gen diana en la célula. La reducción en la expresión génica puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica y mediante métodos, *por ejemplo* qRT-PCR, que se describen en la presente descripción, *por ejemplo*, en el Ejemplo 2. La reducción en la producción de proteínas puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica, *por ejemplo* ELISA. En determinadas modalidades, una muestra de biopsia hepática de punción sirve como material tisular para monitorear la reducción en la expresión del gen o proteína diana. En otras modalidades, una muestra de sangre sirve como la muestra del sujeto para monitorear la reducción en la expresión de la proteína diana.

La presente invención proporciona además métodos de tratamiento en un sujeto que lo necesita, p. ej., a un sujeto diagnosticado con un trastorno metabólico, p. ej., síndrome

metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal.

La presente invención proporciona además métodos de profilaxis en un sujeto que lo necesita. Los métodos de tratamiento de la invención incluyen administrar un ARNi de la invención a un sujeto, p. ej., un sujeto que se beneficiaría de una reducción de la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), en una cantidad profilácticamente eficaz de un ARNbc dirigido a INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC o una composición farmacéutica que comprende un ARNbc dirigido a INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar a un sujeto que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC), p. ej., un trastorno metabólico, p. ej., diabetes.

El tratamiento de un sujeto que se beneficiaría de una reducción y/o inhibición de la expresión génica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC incluye tratamiento terapéutico (por ejemplo, un sujeto tiene trastorno metabólico) y tratamiento profiláctico (por ejemplo, el sujeto no tiene un trastorno metabólico o un sujeto puede estar en riesgo de desarrollar un trastorno metabólico).

Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, entre otros, síndrome metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej.,

una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

En algunas modalidades, el agente de ARNi se administra a un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la expresión de un gen diana asociado a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula dentro del sujeto. La cantidad eficaz para inhibir la expresión génica diana en una célula dentro de un sujeto puede evaluarse mediante el uso de métodos descritos anteriormente, que incluyen métodos que implican la evaluación de la inhibición del ARNm del gen diana, la proteína génica diana, o variables relacionadas, tales como resistencia a la insulina, IMC, WHRadjBMI, tejido adiposo, p. ej., cuantificación basada en imágenes de tejido adiposo, p. ej., RM o DEXA para la cuantificación del tejido adiposo visceral y adiposo subcutáneo abdominal.

Un ARNi de la invención puede administrarse como un “ARNi libre”. Un ARNi libre se administra en ausencia de una composición farmacéutica. El ARNi desnudo puede estar en una solución amortiguadora adecuada. La solución amortiguadora puede comprender acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de estos. En una modalidad, la solución amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS). El pH y la osmolaridad de la solución amortiguada que contiene el ARNi pueden ajustarse de manera que sea adecuado para administrar a un sujeto.

Alternativamente, un ARNi de la invención puede administrarse como una composición farmacéutica, tal como una formulación liposómica de ARNbc.

Los sujetos que se beneficiarían de una inhibición de la expresión génica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC son sujetos susceptibles o diagnosticados con un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II,

prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia, una enfermedad de riñón, una enfermedad cardiovascular, un trastorno de peso corporal. En una modalidad, el método incluye administrar una composición que se presenta en la presente descripción de manera que la expresión del gen diana disminuya, tal como durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-3, o 3-6 meses por dosis. En determinadas modalidades, la composición se administra una vez cada 3-6 meses.

En una modalidad, los ARNi útiles para los métodos y composiciones que se presentan en la presente descripción se dirigen específicamente a los ARN (primarios o procesados) del gen diana. Las composiciones y métodos para inhibir la expresión de estos genes usando ARNi pueden prepararse y realizarse como se describe en la presente descripción.

La administración del ARNi de acuerdo con los métodos de la invención pueden resultar en la prevención o tratamiento de un trastorno metabólico, p. ej., síndrome metabólico, un trastorno de carbohidratos, p. ej., diabetes tipo II, prediabetes, un trastorno del metabolismo lipídico, p. ej., una hiperlipidemia, hipertensión, lipodistrofia; una enfermedad renal; una enfermedad cardiovascular, un trastorno del peso corporal. A los sujetos se les puede administrar una cantidad terapéutica de ARNi, tal como aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg.

En una modalidad, el ARNi se administra por vía subcutánea, es decir, mediante inyección subcutánea. Se pueden usar una o más inyecciones para administrar la dosis deseada de ARNi a un sujeto. Las inyecciones pueden repetirse durante un período de tiempo.

La administración puede repetirse regularmente. En determinadas modalidades, después de un régimen de tratamiento inicial, los tratamientos pueden administrarse con menos frecuencia. Un régimen de dosis repetida puede incluir la administración de una cantidad terapéutica de ARNi de forma regular, tal como una vez al mes a una vez al año. En determinadas modalidades, el ARNi se administra aproximadamente una vez al mes a

aproximadamente una vez cada tres meses, o aproximadamente una vez cada tres meses a aproximadamente una vez cada seis meses.

La invención proporciona además métodos y usos de un agente de ARNi o una composición farmacéutica de este para tratar a un sujeto que se beneficiaría de la reducción y/o inhibición de la expresión génica de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC, por ejemplo, un sujeto que tiene un trastorno metabólico, en combinación con otros productos farmacéuticos y/u otros métodos terapéuticos, por ejemplo, con productos farmacéuticos conocidos y/o métodos terapéuticos conocidos, tales como, por ejemplo, los que se emplean actualmente para tratar estos trastornos.

En consecuencia, en algunos aspectos de la invención, los métodos que incluyen la administración de un agente de ARNi de la invención, incluyen además administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Por ejemplo, en determinadas modalidades, un ARNi dirigido a INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC se administra en combinación con, por ejemplo, un agente útil para tratar un trastorno metabólico como se describe en otra parte de la presente descripción o como se conoce de cualquier otra manera en la técnica. Por ejemplo, los agentes adicionales y tratamientos adecuados para tratar a un sujeto que se beneficiaría de la reducción de la expresión de INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, or INHBC, por ejemplo, un sujeto que tiene un trastorno metabólico, pueden incluir agentes usados actualmente para tratar los síntomas de un trastorno metabólico.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse con un agente de ARNi de la invención incluyen, entre otros, insulina, un agonista del péptido 1 similar al glucagón (p. ej., exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, y pramlintida, una sulfonilurea (p. ej., clorpropamida, glipizida), una seglitinida (p. ej., repaglinida, nateglinida), biguanidas (p. ej., metformina), una tiazolidinediona, p. ej., rosiglitazona, troglitazona, un inhibidor de la alfa-

glucosidasa (p. ej., acarbosa y meglitol), un inhibidor del SGLT2 (p. ej., dapagliflozina), un inhibidor de la DPP-4 (p. ej., linagliptina), o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, p. ej., estatinas, como la atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor), lovastatina de liberación prolongada (Altoprev), pitavastatina (Livalo), pravastatina (Pravachol), rosuvastatina (Crestor), y simvastatina (Zocor).

El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en donde el trastorno metabólico es diabetes tipo 2, y el agente terapéutico se elige de metformina, insulina, gliburida, glipizida, glimepirida, repaglinida, nateglinida, tiazolidinedionas, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, exenatida, liraglutida, semaglutida, canagliflozín, y empagliflozín, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno metabólico es obesidad, y el agente terapéutico se elige de orlistat, fentermina, topiramato, bupropión, naltrexona, y liraglutida, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno metabólico es triglicéridos elevados, y el agente terapéutico se elige de rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, ácido fenofíbrico, niacina, y un ácido graso omega-3, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno metabólico es lipodistrofia, y el agente terapéutico se elige de tesamorelina, metformina, ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de calcio, polimetilmetacrilato, colágenos bovinos, colágenos humanos, silicona, y ácido hialurónico, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno metabólico es la inflamación del hígado, y el agente terapéutico es una vacuna terapéutica contra la hepatitis o una vacuna contra la hepatitis.

En una modalidad, el trastorno metabólico es una enfermedad de hígado graso que incluye, y al sujeto se le administra cirugía bariátrica y/o intervención alimentaria.

En una modalidad, el trastorno metabólico es hipercolesterolemia, y el agente terapéutico se selecciona de: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina cálcica, simvastatina, colestiramina, colesevelam, y colestipol, alirocumab, evolocumab, niaspan, niacor, fenofibrato, gemfibrozil, y bempedoico, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno metabólico es una enzima hepática elevada), y el agente terapéutico se selecciona de café, ácido fólico, potasio, vitamina B6, una estatina, y fibra, o cualquiera de sus combinaciones.

En una modalidad, el trastorno metabólico es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y el agente terapéutico es el ácido obeticólico, Selonsertib, Elafibranor, Cenicriviroc, GR_MD_02, MGL_3196, IMM124E, ácido araquidil amidocolonóico, GS0976, Emricasán, Volixibat, NGM282, GS9674, Tropifexor, MN_001, LMB763, Bl_1467335, MSDC_0602, PF_05221304, DF102, Saroglitazar, BMS986036, Lanifibranor, Semaglutida, Nitazoxanida, GRI_0621, EYP001, VK2809, Nalmefeno, LIK066, MT_3995, Elobixibat, Namodenoson, Foralumab, SAR425899, Sotagliflozin, EDP_305, Isosabutato, Gemcabeno, TERN_101, KBP_042, PF_06865571, DUR928, PF_06835919, NGM313, BMS_986171, Namacizumab, CER_209, ND_L02_s0201, RTU_1096, DRX_065, IONIS_DGAT2Rx, INT_767, NC_001, Seladepar, PXL770, TERN_201, NV556, AZD2693, SP_1373, VK0214, Hepastem, TGFTX4, RLBN1127, GKT_137831, RYI_018, CB4209-CB4211, y JH_0920.

En una modalidad, el agente terapéutico que trata o inhibe el trastorno metabólico es un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R).

En una modalidad, el agonista del MC4R comprende una proteína, un péptido, una molécula de ácido nucleico, o una molécula pequeña.

En una modalidad, la proteína es un análogo peptídico de MC4R.

En una modalidad, el péptido es setmelanotida.

En una modalidad, el agonista del MC4R es un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos His-Phe-Arg-Trp.

En una modalidad, la molécula pequeña es ácido 1,2,3R,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico.

En una modalidad, el agonista del MC4R es ALB-127158(a).

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es la presión arterial alta, y el agente terapéutico se selecciona de clortalidona, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol fumarato, clorhidrato de carteolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, nadolol, clorhidrato de benazepril, captopril, enalapril maleato, fosinopril de sodio, lisinopril, moexipril, perindopril, clorhidrato de quinapril, ramipril, trandolapril, candesartan, mesilato de eprosartan, irbesartan, potasio de losartán, telmisartán, valsartán, besilato de amlodipina, bepridil, clorhidrato de diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, clorhidrato de verapamil, mesilato de doxazosina, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de terazosina, metldopa, clorhidrato de carvedilol labetalol, alfa metildopa, clorhidrato de clonidina, acetato de guanabenz, clorhidrato de guanfacina, guanadrel, monosulfato de guanetidina monosulfato, reserpina, clorhidrato de hidralazina, y minoxidil, o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es miocardiopatía, y el agente terapéutico es un inhibidor de la ECA, un bloqueador de los receptores de angiotensina II, un betabloqueante, un bloqueador de los canales de calcio, digoxina, un antiarrítmico, un bloqueador de aldosterona, un diurético, un anticoagulante, un antitrombótico, y un corticosteroide.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca, y el agente terapéutico es un inhibidor de la ECA, un bloqueador de los receptores de angiotensina 2, un

betabloqueante, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, un diurético, ivabradina, sacubitrilo valsartán, hidralazina con nitrato, y digoxina.

El agente de ARNi y un agente y/o tratamiento terapéutico adicional pueden administrarse al mismo tiempo y/o en la misma combinación, *por ejemplo*, por vía parenteral, o el agente terapéutico adicional puede administrarse como parte de una composición separada o en momentos separados y/o por otro método conocido en la técnica o que se describe en la presente descripción.

XII. Kits

En determinados aspectos, la presente descripción proporciona kits que incluyen un contenedor adecuado que contiene una formulación farmacéutica de un compuesto de ARNip, *por ejemplo*, un compuesto de ARNip bicatenario, o un compuesto de ARNip, (*por ejemplo*, un precursor, *por ejemplo*, un compuesto de ARNip más grande que puede procesarse en un compuesto de ARNip, o un ADN que codifica un compuesto de ARNip, *por ejemplo*, un compuesto de ARNip bicatenario, o un compuesto de ARNip, o precursor de estos).

Tales kits incluyen uno o más agente(s) de ARNbc e instrucciones para el uso, *por ejemplo*, instrucciones para administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un(os) agente(s) de ARNbc. El agente de ARNbc puede estar en un vial o en una jeringa precargada. Los kits pueden comprender opcionalmente además medios para administrar el agente de ARNbc (p. ej., un dispositivo de inyección, tal como una jeringa precargada), o medios para medir la inhibición de un gen diana asociado con un trastorno metabólico, p. ej., INHBE, ACVR1C, PLIN1, PDE3B, o INHBC (p. ej., medios para medir la inhibición de la actividad génica de ARNm de gen diana, proteína de gen diana, y/o actividad de gen diana). Tales medios para medir la inhibición del gen diana pueden comprender un medio para obtener una muestra de un sujeto, tal como, *por ejemplo*, una muestra de plasma. Los kits de la

invención pueden comprender opcionalmente además medios para determinar la cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva.

En determinadas modalidades, los componentes individuales de la formulación farmacéutica pueden proporcionarse en un contenedor, *por ejemplo,* un vial o una jeringa precargada. Alternativamente, puede ser conveniente proporcionar los componentes de la formulación farmacéutica por separado en dos o más contenedores, *por ejemplo*, un contenedor para una preparación de un compuesto de ARNpi, y al menos otro para un compuesto portador. El kit puede empaquetarse en una serie de configuraciones diferentes, tales como uno o más contenedores en una sola caja. Los diferentes componentes se pueden combinar, *por ejemplo*, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas con el kit. Los componentes pueden combinarse de acuerdo con un método que se describe en la presente descripción, *por ejemplo*, para preparar y administrar una composición farmacéutica. El kit también puede incluir un dispositivo de administración.

Esta invención se ilustra además con los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes. Todo el contenido de todas las referencias, patentes y solicitudes de patentes publicadas mencionadas a lo largo de esta solicitud, así como las Figuras y el Listado de secuencias informal, se incorporan en la presente como referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Identificación de la asociación entre la pérdida de funcionalidad de INHBE y la relación cintura-cadera en el biobanco del Reino Unido

La obesidad abdominal es la manifestación más prevalente del síndrome metabólico (Després J. y Lemieux I. *Nature* 2006; 444:881-887) y se reconoce como un contribuyente a la enfermedad cardiovascular y al riesgo metabólico más allá del índice de masa corporal (IMC) (Neeland IJ *et al. Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(9):715-725). La relación cintura-cadera ajustada según el IMC (WHRadjBMI) refleja la adiposidad abdominal y se correlaciona con la imagenología directa de la grasa abdominal. Los estudios de aleatorización mendelianos han demostrado una relación causal entre WHRadjBMI y el riesgo de diabetes tipo 2 y cardiopatía coronaria junto con accidente cerebrovascular isquémico, rasgos glucémicos y lípidos circulantes (Emdin CA *et al. JAMA* 2017; 317(6):626-634; Dale CE *et al. Circulation* 2017; 135(24):2373-2388).

Se probaron variantes genéticas raras para determinar la asociación con la relación cintura-cadera ajustada para el IMC mediante el uso de datos de secuenciación del exoma del Biobanco del Reino Unido (UKBB). UKBB, un gran estudio de bancos biológicos a largo plazo en el Reino Unido (UK) está investigando las respectivas contribuciones de la predisposición genética y la exposición ambiental (incluida la nutrición, el estilo de vida, los medicamentos, etc.) al desarrollo de la enfermedad (consulte, p. ej., www.ukbiobank.ac.uk). En el estudio se están realizando aproximadamente 500,000 voluntarios en el Reino Unido, inscritos entre los 40 y los 69 años de edad. La inscripción inicial tuvo lugar a lo largo de cuatro años desde 2006, y se hará un seguimiento de los voluntarios durante al menos 30 años a partir de entonces. Se ha recopilado una plétora de datos fenotípicos que incluyen mediciones antropométricas tales como la circunferencia de cintura y cadera. Recientemente, se han obtenido los datos de

secuenciación del exoma (o la parte de los genomas compuesta por exones) de aproximadamente 450 000 participantes del estudio.

Estas secuencias del exoma enteras se usaron para identificar variantes de pérdida de función (pLOF) predichas poco frecuentes (es decir, variantes de desplazamiento del marco de lectura, ganancia de detención, donante de empalme o aceptador de empalme) llamadas como de alta confianza por parte de LOFTEE. El WHRadjBMI se calculó para los participantes mediante mediciones manuales de la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera y el índice de masa corporal (IMC) que se tomaron en la evaluación de la UKBB. La WHR se calculó como la relación de estas dos mediciones. Usando estos datos, junto con la edad al momento del reclutamiento y el sexo, se creó un modelo lineal que modelaba la WHR (WHR ~ Edad + Sexo + IMC). WHR adjBMI se definió utilizando los residuos de este modelo.

Se usaron pruebas de colapso basadas en genes (es decir, pruebas de carga) para buscar asociaciones entre variantes de pLOF raras (frecuencia alélica menor ≤1 %) y WHRadjBMI. La prueba de carga se realizó en la población blanca no relacionada (n=363 973), con ajuste por edad, sexo y ascendencia genética a través de 12 componentes principales. pLOF de INHBE asociado con una disminución de la desviación estándar de 0,22 en WHRadjBMI (Tabla A). Se evaluó la asociación de INHBE con rasgos cuantitativos adicionales y detectamos asociaciones con el peso al nacer, la WHR (no ajustada para el IMC), los triglicéridos y el colesterol HDL (Tabla A). pLOF de INHBE también tiene un cociente de probabilidades más bajo para la hipertensión, la cardiopatía coronaria y T2D (Tabla B).

La variante de pLOF de INHBE más frecuente en los datos de secuenciación del exoma de UKBB fue una variante del aceptador de empalme (rs150777893) portada por 536 de 620 portadores de pLOF. Probado como una variante única, rs150777893 se asoció significativamente con una disminución del WHRadjBMI (Tabla C).

Tabla A: Asociación de pLOF de INHBE con WHRadjBMI y otros rasgos

	Conjunto de variantes	**valor de p**	**Efecto (DE)**	**N portadora medida**
WaistHipRatioAdjBMI	pLOF de INHBE	4,76E-08	-0,22	618
EarlyLife_Birth_weight	pLOF de INHBE	7,01E-07	0,26	345
WaistHipRatio	pLOF de INHBE	3,45E-05	-0,13	619
Blood_Biochemistry_Triglycerides	pLOF de INHBE	0,001	-0,13	594
Blood_Biochemistry_HDL_cholesterol	pLOF de INHBE	0,01	0,10	550

Tabla B: Asociación de pLOF de INHBE con hipertensión, enfermedad cardiocvascular y T2D

fenotipo	**valor de p**	**Cociente de probabilidades (IC del 95 %)**	**n casos de portador**	**n esperado**
I10_essential_primary_hypertension	0,10	0,86 (0,71, 1,03)	186	202,31

I25_chronic_ischaemic_heart_disease	0,21	0,83 (0,63, 1,11)	56	61,31
E11_non_insulin_dependent_diabetes	0,36	0,87 (0,64, 1,18)	45	50,30

Tabla C: Asociación de la variante del aceptador de empalme rs150777893 con WHRadjBMI

	cromo	**pos**	**ref.**	**alt**	**valor de p**	**Efecto (DE)**	**rsid**	**gen**	**conse-cuencia**	**MAF blanco**	**N portadores blancos**
WHRAdjBMI	12	57456093	G	C	3,75E-08	-0,24	rs150777893	INHBE	variante de aceptador de empalme	0,07%	539

Ejemplo 2. Síntesis de ARNi

Fuente de reactivos

Cuando la fuente de un reactivo no se proporciona específicamente en la presente descripción, dicho reactivo puede obtenerse de cualquier proveedor de reactivos para biología molecular en un estándar de calidad/pureza para su aplicación en biología molecular.

Diseño de ARNip

Los ARNip dirigidos a la subunidad de inhibina beta E (INHBE, humana:NCBI refseqID NM_031479,5, ID génica NCBI: 83729) se diseñaron mediante el uso de secuencias personalizadas de R y Python. El ARNm NM_031479,5 humano tiene una longitud de 2460 bases.

En la Tabla 2 se muestran listas detalladas de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y de sentido de INHBE no modificado.

En la Tabla 3 se muestran listas detalladas de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y sentido de INHBE modificado.

Los ARNip dirigidos al gen receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) (ACVR1C, humana: NCBI refseqID NM_145259,3, ID génica NCBI: 130399) se diseñaron mediante el uso de secuencias personalizadas de R y Python. El ARNm NM_145259,3 humano tiene una longitud de 8853 bases.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido no modificadas de los agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena sentido se muestran en la Tabla 4.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido modificadas de los agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena sentido se muestran en la Tabla 5.

En la Tabla 6 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

En la Tabla 7 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

Los ARNip dirigidos al gen perilipina 1 (PLIN1) (PLIN1, humana:NCBI refseqID NM_002666,5, ID génica NCBI: 5346) se diseñaron mediante el uso de secuencias personalizadas de R y Python. El ARNm NM_002666,5 humano tiene una longitud de 2916 bases.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido no modificadas de los agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido se muestran en la Tabla 8.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido modificadas de los agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido se muestran en la Tabla 9.

En la Tabla 10 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

En la Tabla 11 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

Los ARNip dirigidos al gen de fosfodiesterasa 3B (PDE3B) (PDE3B, humana: NCBI refseqID NM_000922,4; ID génica NCBI: 5140) se diseñaron usando secuencias

personalizadas de R y Python. El ARNm NM_000922,4 humano tiene una longitud de 5995 bases.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido no modificadas de los agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido se muestran en la Tabla 12.

Las listas detalladas de las secuencias de cadena sentido y antisentido modificadas de los agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido se muestran en la Tabla 13.

En la Tabla 14 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

En la Tabla 15 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

Los ARNip dirigidos a la subunidad de inhibina beta C (INHBC) (INHBC, humana: NCBI refseqID NM_005538,4, ID génica NCBI: 3626) se diseñaron mediante el uso de secuencias personalizadas de R y Python. El ARNm NM_005538,4 humano tiene una longitud de 3202 bases.

En la Tabla 16 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de INHBC que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

En la Tabla 17 se muestran listas detalladas de las secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de INHBC que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc.

Debe entenderse que, a lo largo de la solicitud, un nombre dúplex sin un decimal es equivalente a un nombre dúplex con un decimal que simplemente hace referencia al número de lote del dúplex. Por ejemplo, AD-959917 es equivalente a AD-959917,1.

Síntesis de ARNip

Los ARNip se diseñaron, sintetizaron y prepararon usando métodos conocidos en la técnica.

Brevemente, las secuencias de ARNip se sintetizaron en una escala de 1 µmol usando un sintetizador Mermade 192 (BioAutomation) con química de fosforamidita en soportes sólidos. El soporte sólido era poro de vidrio controlado (500-1000 Å) cargado con un ligando GalNAc personalizado (conjugados 3'-GalNAc), soporte sólido universal (AM Chemicals), o el primer nucleótido de interés. Los reactivos de síntesis auxiliares y los monómeros estándar de 2-cianoetil fosforamidita (2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-O-metilo, ARN, ADN) se obtuvieron de Thermo-Fisher (Milwaukee, WI), Hongene (China) o Chemgenes (Wilmington, MA, EE. UU.). Se obtuvieron monómeros de fosforamidita adicionales de proveedores comerciales, se prepararon internamente o se obtuvieron mediante el uso de síntesis personalizada de varias CMO. Las fosforamiditas se prepararon a una concentración de 100 mM en acetonitrilo o acetonitrilo:DMF a 9:1 y se acoplaron usando 5-Etiltio-1H-tetrazol (ETT, 0,25 M en acetonitrilo) con un tiempo de reacción de 400 s. Los enlaces de fosforotioato se generaron mediante el uso de una solución de 100 mM de 3-((Dimetilamino-metilideno) amino)-3H-1,2,4-ditiazol-3-tiona (DDTT, obtenido de Chemgenes (Wilmington, MA, EE. UU.)) en acetonitrilo/piridina anhidro (9:1 v/v). El tiempo

de oxidación fue de 5 minutos. Todas las secuencias se sintetizaron con la eliminación final del grupo DMT (“DMT-Off”).

Tras la finalización de la síntesis de fase sólida, los oligorribonucleótidos soportados por sólidos se trataron con 300 µL de metilamina (40 % acuoso) a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos durante aproximadamente 2 horas para permitir la escisión del soporte sólido y la posterior eliminación de todos los grupos protectores bases lábiles adicionales. Para las secuencias que contienen cualquier enlace ribonucleótido natural (2’-OH) protegido con un grupo terc-butil dimetil silil (TBDMS), se realizó una segunda etapa de desprotección usando TEA,3HF (trietilamina trihidrofluoruro). A cada solución de oligonucleótidos en metilamina acuosa se añadió 200 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) y 300 µL de TEA,3HF y la solución se incubó durante aproximadamente 30 minutos a 60 °C. Después de la incubación, se permitió que la placa llegara a temperatura ambiente y los oligonucleótidos brutos se precipitaron mediante la adición de 1 ml de acetontrilo:etanol 9:1 o etanol:isopropanol 1:1. A continuación, las placas se centrifugaron a 4 °C durante 45 minutos y el sobrenadante se decantó cuidadosamente con la ayuda de una pipeta multicanal. El sedimento oligonucleótido se resuspendió en 20 mM de NaOAc y se desaló posteriormente usando una columna de exclusión de tamaño HiTrap (5 ml, GE Healthcare) en un sistema Agilent LC equipado con un muestreador automático, un detector UV, un medidor de conductividad y un colector de fracciones. Las muestras desaladas se recogieron en placas de 96 pocillos y luego se analizaron mediante LC-MS y espectrometría UV para confirmar la identidad y cuantificar la cantidad de material, respectivamente.

La duplicación de cadenas simples se realizó en un robot de manipulación de líquidos Tecan. Las cadenas simples sentido y antisentido se combinaron en una relación equimolar a una concentración final de 10 µM en 1x PBS en placas de 96 pocillos, la placa se selló, se incubó a 100 °C durante 10 minutos y posteriormente se dejó volver lentamente a la

temperatura ambiente durante un período de 2-3 horas. La concentración e identidad de cada dúplex se confirmó y luego se usó posteriormente para ensayos de cribado *in vitro*.

Ejemplo 3. ***Métodos de cribado in vitro***

Cultivo celular y transfecciones de 96 pocillos

Las células Hep3b (ATCC, Manassas, VA) se cultivaron hasta una confluencia cercana a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5% en Eagle's Minimum Essential Medium (Gibco) complementado con FBS al 10% (ATCC) antes de ser liberadas de la placa mediante tripsinización. La transfección se llevó a cabo mediante la adición de 7,5 μL de Opti-MEM más 0,3 μL de lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. núm. de cat. 13778-150) a 2,5 μL de cada dúplex de ARNip a un pocillo individual en una placa de 384 pocillos. La mezcla luego se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla de ARNip cuarenta μl de medio de cultivo completo sin antibiótico que contenía ~1,5 x10^4 células. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación de ARN. Se realizaron experimentos de dosis única a concentración dúplex final de 10 nM y 1 nM.

Aislamiento del RNA total mediante el uso del Kit de aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen™, parte núm: 610-12)

Las células se lisaron en 75μl de amortiguador de lisis/de unión que contiene 3 μl de microesferas por pocillo y se mezclaron durante 10 minutos en un agitador electrostático. Las etapas de lavado se automatizaron en un Biotek EL406, usando un soporte de placa magnética. Las microesferas se lavaron (en 90μl) una vez en el amortiguador A, una vez en el amortiguador B y dos veces en el amortiguador E, con etapas de aspiración entre medio.

Después de una aspiración final, se añadió 10μl de una mezcla de RT completa a cada pocillo, como se describe más abajo.

Síntesis de ADNc mediante el uso del kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, núm. de cat. 4368813)

Se añadió por pocillo una mezcla maestra de 1 μl de amortiguador 10X, 0,4μl de dNTP 25X, 1μl de cebadores aleatorios, 0,5μl de transcriptasa inversa, 0,5μl de inhibidor de ARNasa y 6,6μl de H_2O por reacción. Las placas se sellaron, se agitaron durante 10 minutos en un agitador electrostático y luego se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Después de esto, las placas se agitaron a 80 grados C durante 8 minutos.

PCR en tiempo real

Se agregaron dos microlitros (μL) de ADNc a una mezcla maestra que contiene 0,5 μL de la sonda GAPDH TaqMan humana (4326317E), 0,5 μL de INHBE humana, 2 μL de agua libre de nucleasas y 5 μL de mezcla maestra de sonda Lightcycler 480 (Roche núm. de cat. 04887301001) por pocillo en una placa de 384 pocillos (Roche núm. de cat. 04887301001). La PCR en tiempo real se realizó en un sistema LightCycler480 Real Time PCR (Roche).

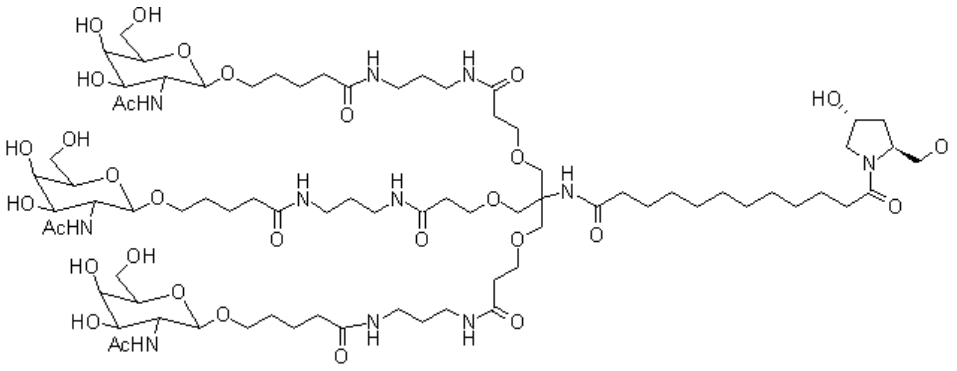
Para calcular el factor de multiplicación relativo, los datos se analizaron usando el método ΔΔCt y se normalizaron a ensayos realizados con células transfectadas con 10nM AD-1955, o células transfectadas simuladas. Las CI_{50} se calculan usando un modelo de ajuste de 4 parámetros usando XLFit y se normalizan a células transfectadas con AD-1955 o simuladas transfectadas. Las secuencias de sentido y de antisentido de AD-1955 son: sentido: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT y antisentido UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT.

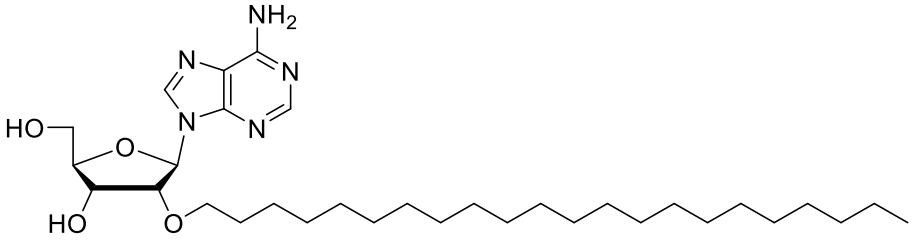
La Tabla 18 muestra los resultados de cribado de dosis única en células Hep3b transfectadas con los agentes que se indican en las Tablas 2 y 3.

Tabla 1. **Abreviaturas de monómeros de nucleótidos usadas en la representación de secuencias de ácidos nucleicos.** Se debe entender que estos monómeros, cuando están presentes en un oligonucleótido, están unidos mutuamente por enlaces 5'-3'-fosfodiéster; y se entiende que cuando el nucleótido contiene una modificación 2'-fluoro, entonces el fluoro remplaza el hidroxi en esa posición en el nucleótido original (*es decir*, es un 2'-desoxi-2'-fluoronucleótido).

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
A	Adenosina-3'-fosfato
Ab	beta-L-adenosina-3`-fosfato
Abs	beta-L-adenosina-3`-fosforotioato
Af	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Afs	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
As	adenosina-3'-fosforotioato
C	citidina-3'-fosfato
Cb	beta-L-citidina-3`-fosfato
Cbs	beta-L-citidina-3'-fosforotioato
Cf	2'-fluorocitidina-3'-fosfato
Cfs	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Cs	citidina-3'-fosforotioato
G	guanosina-3'-fosfato
Gb	beta-L-guanosina-3`-fosfato

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
Gbs	beta-L-guanosina-3`-fosforotioato
Gf	2’-fluoroguanosina-3’-fosfato
Gfs	2’-fluoroguanosina-3’-fosforotioato
Gs	guanosina-3’-fosforotioato
T	5’-metiluridina-3’-fosfato
Tf	2’-fluoro-5-metiluridina-3’-fosfato
Tfs	2’-fluoro-5-metiluridina-3’-fosforotioato
Ts	5-metiluridina-3’-fosforotioato
U	Uridina-3’-fosfato
Uf	2’-fluorouridina-3’-fosfato
Ufs	2’-fluorouridina-3’-fosforotioato
Us	uridina-3’-fosforotioato
N	cualquier nucleótido, modificado o no modificado
a	2'-O-metiladenosina-3’-fosfato
as	2'-O-metiladenosina-3’- fosforotioato
c	2'-O-metilcitidina-3’-fosfato
cs	2'-O-metilcitidina-3’- fosforotioato
g	2'-O-metilguanosina-3’-fosfato
gs	2'-O-metilguanosina-3’- fosforotioato
t	2’-O-metil-5-metiluridina-3’-fosfato
ts	2’-O-metil-5-metiluridina-3’-fosforotioato
u	2'-O-metiluridina-3’-fosfato
us	2'-O-metiluridina-3’- fosforotioato

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
s	enlace de fosforotioato
L10	N-(colesterilcarboxamidocaproil)-4-hidroxiprolinol (Hyp-C6-Chol)
L96	N-[tris(GalNAc-alquilo)-amidodecanoil)]-4-hidroxiprolinol (Hyp-(GalNAc-alquilo)3) 
Y34	2-hidroximetil-tetrahidrofurano-4-metoxi-3-fosfato (abásico 2'-OMe furanosa)
Y44	ADN abásico invertido (2-hidroximetil-tetrahidrofurano-5-fosfato)
(Agn)	Ácido nucleico de adenosina-glicol (GNA)
(Cgn)	Ácido nucleico de citidina-glicol (GNA)
(Ggn)	Ácido nucleico de guanosina-glicol (GNA)
(Tgn)	Isómero S del ácido nucleico de timidina-glicol (GNA)
P	Fosfato
VP	Fosfonato de vinilo
dA	2`-desoxiadenosina-3`-fosfato
dAs	2`-desoxiadenosina-3`-fosforotioato
dC	2`-desoxicitidina-3`-fosfato
dCs	2`-desoxicitidina-3`-fosforotioato

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
dG	2`-desoxiguanosina-3`-fosfato
dGs	2`-desoxiguanosina-3`-fosforotioato
dT	2`-desoxitimidina-3`-fosfato
dTs	2`-desoxitimidina-3`-fosforotioato
dU	2`-desoxiuridina
dUs	2`-desoxiuridina-3`-fosforotioato
(C2p)	citidina-2`-fosfato
(G2p)	guanosina-2`-fosfato
(U2p)	uridina-2`-fosfato
(A2p)	adenosina-2'-fosfato
(Chd)	2'-O-hexadecil-citidina-3'-fosfato
(Ahd)	2'-O-hexadecil-adenosina-3'-fosfato
(Ghd)	2'-O-hexadecil-guanosina-3'-fosfato
(Uhd)	2'-O-hexadecil-uridina-3'-fosfato
Ada	 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-4-(docosyloxy)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol

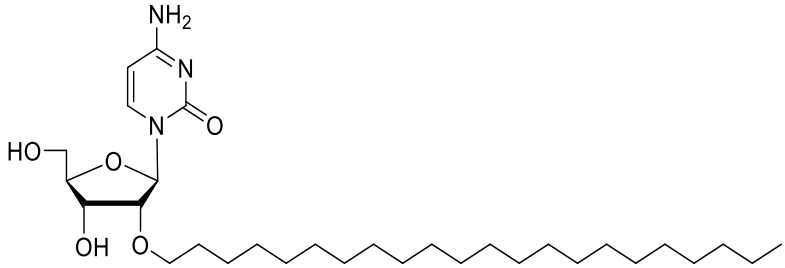
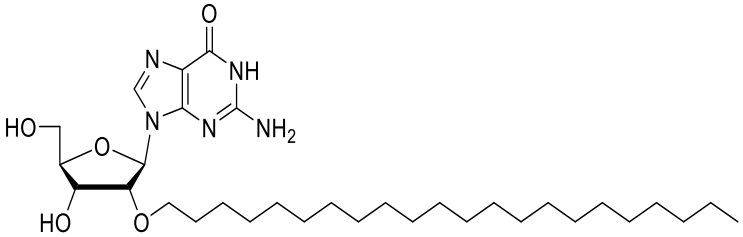
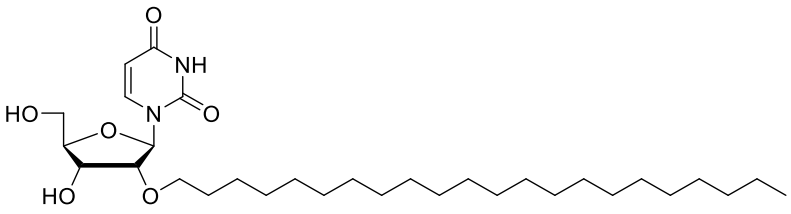
Abreviatura	Nucleótido(s)
Cda	 4-amino-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(docosyloxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1*H*)-one
Gda	 2-amino-9-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(docosyloxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one
Uda	 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(docosyloxy)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

Tabla 2. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de INHBE

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:	Rango en ARNm de INHBE NM_031479,5	Secuencia antisentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:

AD-1656008	UAGCCAGACAUGAGCUGUGAU		1-23	AUCACAGCUCAUGUCUGGCUACU	
AD-1656026	GAGGGUCAAGCACAGCUAUCU		19-41	AGAUAGCUGUGCUUGACCCUCAC	
AD-1656043	AUCCAUCAGAUGAUCUACUUU		36-58	AAAGUAGAUCAUCUGAUGGAUAG	
AD-1656054	GAUCUACUUUCAGCCUUCCUU		47-69	AAGGAAGGCUGAAAGUAGAUCAU	
AD-1656074	GAGUCCCAGACAAUAGAAGAU		67-89	AUCUUCUAUUGUCUGGGACUCAG	
AD-1656086	AUAGAAGACAGGUGGCUGUAU		79-101	AUACAGCCACCUGUCUUCUAUUG	
AD-1656097	GUGGCUGUACCCUUGGCCAAU		90-112	AUUGGCCAAGGGUACAGCCACCU	
AD-1656108	CUUGGCCAAGGGUAGGUGUGU		101-123	ACACACCUACCCUUGGCCAAGGG	

AD-1656125	GUGGCAGUGGUGUCUGCUGUU		118-140	AACAGCAGACACCACUGCCACAC	
AD-1656139	UGCUGUCACUGUGCCCUCAUU		132-154	AAUGAGGGCACAGUGACAGCAGA	
AD-1656146	AGCAAUCAGACUCAACAGACU		160-182	AGUCUGUUGAGUCUGAUUGCUGG	
AD-1656164	ACGGAGCAACUGCCAUCCGAU		178-200	AUCGGAUGGCAGUUGCUCCGUCU	
AD-1656185	GCUCCUGAACCAGGGCCAUUU		199-221	AAAUGGCCCUGGUUCAGGAGCCU	
AD-1656196	AGGGCCAUUCACCAGGAGCAU		210-232	AUGCUCCUGGUGAAUGGCCCUGG	
AD-1656220	GCUCCCUGAUGUCCAGCUCUU		234-256	AAGAGCUGGACAUCAGGGAGCCG	
AD-1656233	CAGCUCUGGCUGGUGCUGCUU		247-269	AAGCAGCACCAGCCAGAGCUGGA	

AD-1656254	UGGGCACUGGUGCGAGCACAU		268-290	AUGUGCUCGCACCAGUGCCCACA	
AD-1656260	AGGGUCUGUGUGUCCCUCCUU		294-316	AAGGAGGGACACACAGACCCUGU	
AD-1656265	CAAGCAGAACGAGCUCUGGUU		337-359	AACCAGAGCUCGUUCUGCUUGGG	
AD-1656280	CUGGUGCUGGAGCUAGCCAAU		352-374	AUUGGCUAGCUCCAGCACCAGAG	
AD-1656292	CUAGCCAAGCAGCAAAUCCUU		364-386	AAGGAUUUGCUGCUUGGCUAGCU	
AD-1656307	AUCCUGGAUGGGUUGCACCUU		379-401	AAGGUGCAACCCAUCCAGGAUUU	
AD-1656319	UUGCACCUGACCAGUCGUCCU		391-413	AGGACGACUGGUCAGGUGCAACC	
AD-1656333	UCGUCCCAGAAUAACUCAUCU		405-427	AGAUGAGUUAUUCUGGGACGACU	

AD-1656360	CCCUCCGGAGACUACAGCCAU		452-474	AUGGCUGUAGUCUCCGGAGGGCU	
AD-1656372	UACAGCCAGGGAGUGUGGCUU		464-486	AAGCCACACUCCCUGGCUGUAGU	
AD-1656383	AGUGUGGCUCCAGGGAAUGGU		475-497	ACCAUUCCCUGGAGCCACACUCC	
AD-1656392	CAUCAGCUUUGCUACUGUCAU		504-526	AUGACAGUAGCAAAGCUGAUGAC	
AD-1656406	CUGUCACAGACUCCACUUCAU		518-540	AUGAAGUGGAGUCUGUGACAGUA	
AD-1656417	UCCACUUCAGCCUACAGCUCU		529-551	AGAGCUGUAGGCUGAAGUGGAGU	
AD-1656437	CCUGCUCACUUUUCACCUGUU		549-571	AACAGGUGAAAAGUGAGCAGGGA	
AD-1656449	UCACCUGUCCACUCCUCGGUU		561-583	AACCGAGGAGUGGACAGGUGAAA	

AD-1656468	UCCCACCACCUGUACCAUGCU		580-602	AGCAUGGUACAGGUGGUGGGACC	
AD-1656480	UACCAUGCCCGCCUGUGGCUU		592-614	AAGCCACAGGCGGGCAUGGUACA	
AD-1656492	CCCUUCCUGGCACUCUUUGCU		626-648	AGCAAAGAGUGCCAGGAAGGGUG	
AD-1656504	CUCUUUGCUUGAGGAUCUUCU		638-660	AGAAGAUCCUCAAGCAAAGAGUG	
AD-1656535	ACUCUCCUGGCUGAGCACCAU		694-716	AUGGUGCUCAGCCAGGAGAGUGC	
AD-1656547	GAGCACCACAUCACCAACCUU		706-728	AAGGUUGGUGAUGUGGUGCUCAG	
AD-1656559	ACCAACCUGGGCUGGCAUACU		718-740	AGUAUGCCAGCCCAGGUUGGUGA	
AD-1656570	CUGGCAUACCUUAACUCUGCU		729-751	AGCAGAGUUAAGGUAUGCCAGCC	

AD-1656587	UGCCCUCUAGUGGCUUGAGGU		746-768	ACCUCAAGCCACUAGAGGGCAGA	
AD-1656591	AGAAGUCUGGUGUCCUGAAAU		770-792	AUUUCAGGACACCAGACUUCUCA	
AD-1656602	GUCCUGAAACUGCAACUAGAU		781-803	AUCUAGUUGCAGUUUCAGGACAC	
AD-1656622	ACAGCACAGUUACUGGACAAU		821-843	AUUGUCCAGUAACUGUGCUGUUG	
AD-1656634	CUGGACAACCGAGGCGGCUCU		833-855	AGAGCCGCCUCGGUUGUCCAGUA	
AD-1656647	GCGGCUCUUGGACACAGCAGU		846-868	ACUGCUGUGUCCAAGAGCCGCCU	
AD-1656667	GACACCAGCAGCCCUUCCUAU		866-888	AUAGGAAGGGCUGCUGGUGUCCU	
AD-1656679	CCUUCCUAGAGCUUAAGAUCU		878-900	AGAUCUUAAGCUCUAGGAAGGGC	

AD-1656690	CUUAAGAUCCGAGCCAAUGAU		889-911	AUCAUUGGCUCGGAUCUUAAGCU	
AD-1656701	AGCCAAUGAGCCUGGAGCAGU		900-922	ACUGCUCCAGGCUCAUUGGCUCG	
AD-1656716	AGGCGAGACCAUUACGUAGAU		973-995	AUCUACGUAAUGGUCUCGCCUGC	
AD-1656728	UACGUAGACUUCCAGGAACUU		985-1007	AAGUUCCUGGAAGUCUACGUAAU	
AD-1656740	CAGGAACUGGGAUGGCGGGAU		997-1019	AUCCCGCCAUCCCAGUUCCUGGA	
AD-1656754	GCGGGACUGGAUACUGCAGCU		1011-1033	AGCUGCAGUAUCCAGUCCCGCCA	
AD-1656762	UACCAGCUGAAUUACUGCAGU		1039-1061	ACUGCAGUAAUUCAGCUGGUACC	
AD-1656775	ACUGCAGUGGGCAGUGCCCUU		1052-1074	AAGGGCACUGCCCACUGCAGUAA	

AD-1656792	CAGGCAUUGCUGCCUCUUUCU		1091-1113	AGAAAGAGGCAGCAAUGCCUGGG	
AD-1656808	UUUCCAUUCUGCCGUCUUCAU		1107-1129	AUGAAGACGGCAGAAUGGAAAGA	
AD-1656820	CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGU		1119-1141	ACUUUGAGGAGGCUGAAGACGGC	
AD-1656832	CCUCAAAGCCAACAAUCCUUU		1131-1153	AAAGGAUUGUUGGCUUUGAGGAG	
AD-1656849	CUUGGCCUGCCAGUACCUCCU		1148-1170	AGGAGGUACUGGCAGGCCAAGGA	
AD-1656862	UACCUCCUGUUGUGUCCCUAU		1161-1183	AUAGGGACACAACAGGAGGUACU	
AD-1656873	GUGUCCCUACUGCCCGAAGGU		1172-1194	ACCUUCGGGCAGUAGGGACACAA	
AD-1656876	CUCUCUCUCCUCUACCUGGAU		1195-1217	AUCCAGGUAGAGGAGAGAGAGGG	

AD-1656888	UACCUGGAUCAUAAUGGCAAU		1207-1229	AUUGCCAUUAUGAUCCAGGUAGA	
AD-1656900	AAUGGCAAUGUGGUCAAGACU		1219-1241	AGUCUUGACCACAUUGCCAUUAU	
AD-1656915	AAGACGGAUGUGCCAGAUAUU		1234-1256	AAUAUCUGGCACAUCCGUCUUGA	
AD-1656926	GCCAGAUAUGGUGGUGGAGGU		1245-1267	ACCUCCACCACCAUAUCUGGCAC	
AD-1656942	GAGGCCUGUGGCUGCAGCUAU		1261-1283	AUAGCUGCAGCCACAGGCCUCCA	
AD-1656954	UGCAGCUAGCAAGAGGACCUU		1273-1295	AAGGUCCUCUUGCUAGCUGCAGC	
AD-1656958	CUUUGGAGUGAAGAGACCAAU		1297-1319	AUUGGUCUCUUCACUCCAAAGCC	
AD-1656969	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCU		1308-1330	AGAAACUUCAUCUUGGUCUCUUC	

AD-1656996	CAGGGCAUCUGUGACUGGAGU		1335-1357	ACUCCAGUCACAGAUGCCCUGUG	
AD-1657013	GAGGCAUCAGAUUCCUGAUCU		1352-1374	AGAUCAGGAAUCUGAUGCCUCCA	
AD-1657022	ACCCAACAACCACCUGGCAAU		1381-1403	AUUGCCAGGUGGUUGUUGGGUUG	
AD-1657037	GGCAAUAUGACUCACUUGACU		1396-1418	AGUCAAGUGAGUCAUAUUGCCAG	
AD-1657045	GACCCAAAUGGGCACUUUCUU		1424-1446	AAGAAAGUGCCCAUUUGGGUCCC	
AD-1657058	ACUUUCUUGUCUGAGACUCUU		1437-1459	AAGAGUCUCAGACAAGAAAGUGC	
AD-1657069	UGAGACUCUGGCUUAUUCCAU		1448-1470	AUGGAAUAAGCCAGAGUCUCAGA	
AD-1657085	UCCAGGUUGGCUGAUGUGUUU		1464-1486	AAACACAUCAGCCAACCUGGAAU	

AD-1657099	UGUGUUGGGAGAUGGGUAAAU		1478-1500	AUUUACCCAUCUCCCAACACAUC	
AD-1657113	GGUAAAGCGUUUCUUCUAAAU		1492-1514	AUUUAGAAGAAACGCUUUACCCA	
AD-1657119	UACCCAGAAAGCAUGAUUUCU		1518-1540	AGAAAUCAUGCUUUCUGGGUAGA	
AD-1657133	GAUUUCCUGCCCUAAGUCCUU		1532-1554	AAGGACUUAGGGCAGGAAAUCAU	
AD-1657147	AGUCCUGUGAGAAGAUGUCAU		1546-1568	AUGACAUCUUCUCACAGGACUUA	
AD-1657164	UCAGGGACUAGGGAGGGAGGU		1563-1585	ACCUCCCUCCCUAGUCCCUGACA	
AD-1657185	AAUUACUUAGCCUCUCCCAAU		1600-1622	AUUGGGAGAGGCUAAGUAAUUUU	
AD-1657202	CAAGAUGAGAAAGUCCUCAAU		1617-1639	AUUGAGGACUUUCUCAUCUUGGG	

AD-1657211	GGAGGAAGCAGAUAGAUGGUU		1646-1668	AACCAUCUAUCUGCUUCCUCCUC	
AD-1657234	GCAGGCUUGAAGCAGGGUAAU		1669-1691	AUUACCCUGCUUCAAGCCUGCUG	
AD-1657245	GCAGGGUAAGCAGGCUGGCCU		1680-1702	AGGCCAGCCUGCUUACCCUGCUU	
AD-1657261	GGCCCAGGGUAAGGGCUGUUU		1696-1718	AAACAGCCCUUACCCUGGGCCAG	
AD-1657274	GGCUGUUGAGGUACCUUAAGU		1709-1731	ACUUAAGGUACCUCAACAGCCCU	
AD-1657286	ACCUUAAGGGAAGGUCAAGAU		1721-1743	AUCUUGACCUUCCCUUAAGGUAC	
AD-1657299	GUCAAGAGGGAGAUGGGCAAU		1734-1756	AUUGCCCAUCUCCCUCUUGACCU	
AD-1657322	GCUGAGGGAGGAUGCUUAGGU		1757-1779	ACCUAAGCAUCCUCCCUCAGCGC	

AD-1657324	AGAAACAGGAGUCAGGAAAAU		1785-1807	AUUUUCCUGACUCCUGUUUCUGG	
AD-1657335	UCAGGAAAAUGAGGCACUAAU		1796-1818	AUUAGUGCCUCAUUUUCCUGACU	
AD-1657347	GGCACUAAGCCUAAGAAGUUU		1808-1830	AAACUUCUUAGGCUUAGUGCCUC	
AD-1657359	AAGAAGUUCCCUGGUUUUUCU		1820-1842	AGAAAAACCAGGGAACUUCUUAG	
AD-1657374	CACUGGGAGACAAGCAUUUAU		1855-1877	AUAAAUGCUUGUCUCCCAGUGGG	
AD-1657385	AAGCAUUUAUACUUUCUUUCU		1866-1888	AGAAAGAAAGUAUAAAUGCUUGU	
AD-1657395	UUUUGAGAUCGAGUCUCGCUU		1899-1921	AAGCGAGACUCGAUCUCAAAAAA	
AD-1657410	UCUCGCUCUGUCACCAGGCUU		1912-1934	AAGCCUGGUGACAGAGCGAGACU	

AD-1657431	AGUGCAGUGACACGAUCUUGU		1934-1956	ACAAGAUCGUGUCACUGCACUCC	
AD-1657446	GCUCACUGCAACCUCCGUCUU		1954-1976	AAGACGGAGGUUGCAGUGAGCCA	
AD-1657457	CCUCCGUCUCCUGGGUUCAAU		1965-1987	AUUGAACCCAGGAGACGGAGGUU	
AD-1657463	UUCUGCCUCAGCCUCCCGAGU		1992-2014	ACUCGGGAGGCUGAGGCAGAAGA	
AD-1657475	UGGGUUCAAGUGAUUCUUCUU		1976-1998	AAGAAGAAUCACUUGAACCCAGG	
AD-1657503	GAGCAGCUGGGAUUACAGGCU		2009-2031	AGCCUGUAAUCCCAGCUGCUCGG	
AD-1657520	CGCCCACUAAUUUUUGUAUUU		2028-2050	AAAUACAAAAAUUAGUGGGCGCC	
AD-1657529	UGUAUUCUUAGUAGAAACGAU		2042-2064	AUCGUUUCUACUAAGAAUACAAA	

AD-1657540	UAGAAACGAGGUUUCAACAUU		2053-2075	AAUGUUGAAACCUCGUUUCUACU	
AD-1657552	UUCAACAUGUUGGCCAGGAUU		2065-2087	AAUCCUGGCCAACAUGUUGAAAC	
AD-1657564	CCAGGAUGGUCUCAAUCUCUU		2078-2100	AAGAGAUUGAGACCAUCCUGGCC	
AD-1657575	UCAAUCUCUUGACCUCUUGAU		2089-2111	AUCAAGAGGUCAAGAGAUUGAGA	
AD-1657586	ACCUCUUGAUCCACCCGACUU		2100-2122	AAGUCGGGUGGAUCAAGAGGUCA	
AD-1657600	CCGACUUGGCCUCCCGAAGUU		2114-2136	AACUUCGGGAGGCCAAGUCGGGU	
AD-1657615	GAAGUGAUGAGAUUAUAGGCU		2129-2151	AGCCUAUAAUCUCAUCACUUCGG	
AD-1657641	CCUGGCUUAUACUUUCUUAAU		2162-2184	AUUAAGAAAGUAUAAGCCAGGCG	

AD-1657653	GAGAAAGAAAAUCAACAAAUU		2189-2211	AAUUUGUUGAUUUUCUUUCUCCU	
AD-1657674	UGAGUCAUAAAGAAGGGUUAU		2210-2232	AUAACCCUUCUUUAUGACUCACA	
AD-1657687	AGGGUUAGGGUGAUGGUCCAU		2223-2245	AUGGACCAUCACCCUAACCCUUC	
AD-1657704	CCAGAGCAACAGUUCUUCAAU		2240-2262	AUUGAAGAACUGUUGCUCUGGAC	
AD-1657716	UUCUUCAAGUGUACUCUGUAU		2252-2274	AUACAGAGUACACUUGAAGAACU	
AD-1657727	UACUCUGUAGGCUUCUGGGAU		2263-2285	AUCCCAGAAGCCUACAGAGUACA	
AD-1657741	CUGGGAGGUCCCUUUUCAGGU		2277-2299	ACCUGAAAAGGGACCUCCCAGAA	
AD-1657744	GUCCACAAAGUCAAAGCUAUU		2300-2322	AAUAGCUUUGACUUUGUGGACAC	

AD-1657760	CUAACAUGUUAUUUGCCUUUU		2333-2355	AAAAGGCAAAUAACAUGUUAGUA	
AD-1657776	CUUUUGAAUUCUCAUUAUCUU		2349-2371	AAGAUAAUGAGAAUUCAAAAGGC	
AD-1657793	GUAUUGUGGAGUUUUCCAGAU		2376-2398	AUCUGGAAAACUCCACAAUACAA	
AD-1657811	GAGGCCGUGUGACAUGUGAUU		2394-2416	AAUCACAUGUCACACGGCCUCUG	
AD-1657822	ACAUGUGAUUACAUCAUCUUU		2405-2427	AAAGAUGAUGUAAUCACAUGUCA	
AD-1657834	AUCAUCUUUCUGACAUCAUUU		2417-2439	AAAUGAUGUCAGAAAGAUGAUGU	
AD-1657845	GACAUCAUUGUUAAUGGAAUU		2428-2450	AAUUCCAUUAACAAUGAUGUCAG	

Tabla 3. Secuencias de cadena sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de INHBE

Nombre dúplex	**Secuencia de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1656008	usasgccaGfaCfAfUfgagcugugauL96		asUfscacAfgCfUfcaugUfcUfggcuascsu		AGTAGCCAGACATGAGCTGTGAG	
AD-1656026	gsasggguCfaAfGfCfacagcuaucuL96		asGfsauaGfcUfGfugcuUfgAfcccucsasc		GTGAGGGTCAAGCACAGCTATCC	
AD-1656043	asusccauCfaGfAfUfgaucuacuuuL96		asAfsaguAfgAfUfcaucUfgAfuggausasg		CTATCCATCAGATGATCTACTTT	
AD-1656054	gsasucuaCfuUfUfCfagccuuccuuL96		asAfsggaAfgGfCfugaaAfgUfagaucsasu		ATGATCTACTTTCAGCCTTCCTG	
AD-1656074	gsasguccCfaGfAfCfaauagaagauL96		asUfscuuCfuAfUfugucUfgGfgacucsasg		CTGAGTCCCAGACA	

					ATAGAAGAC	
AD-1656086	asusagaaGfaCfAfGfguggcuguauL96		asUfsacaGfcCfAfccugUfcUfucuaususg		CAATAGAAGACAGGTGGCTGTAC	
AD-1656097	gsusggcuGfuAfCfCfcuuggccaauL96		asUfsuggCfcAfAfggguAfcAfgccacscsu		AGGTGGCTGTACCCTTGGCCAAG	
AD-1656108	csusuggcCfaAfGfGfguaggugguL96		asCfsacaCfcUfAfccuUfgGfccaagsgsg		CCCTTGGCCAAGGGTAGGTGTGG	
AD-1656125	gsusggcaGfuGfGfUfgucugcuguuL96		asAfscagCfaGfAfccaccAfcUfgccacsasc		GTGTGGCAGTGGTGTCTGCTGTC	
AD-1656139	usgscuguCfaCfUfGfugcccucauuL96		asAfsugaGfgGfCfacagUfgAfcagcasgsa		TCTGCTGTCACTGTGCCCTCATT	
AD-1656146	asgscaauCfaGfAfCfucaacagacuL96		asGfsucuGfuUfGfagucUfgAfuugcusgsg		CCAGCAATCAGACTC	

					AACAGACG	
AD-1656164	ascsggagCfaAfCfUfgccauccgauL96		asUfscggAfuGfGfcaguUfgCfuccgusccsu		AGACGGAGCAACTGCCATCCGAG	
AD-1656185	gscsuccuGfaAfCfCfagggccauuuL96		asAfsaugGfcCfCfugguUfcAfggagcscsu		AGGCTCCTGAACCAGGGCCATTC	
AD-1656196	asgsggccAfuUfCfAfccaggagcauL96		asUfsgcuCfcUfGfgugaAfuGfgcccusgsg		CCAGGGCCATTCACCAGGAGCAT	
AD-1656220	gscsucccUfgAfUfGfuccagcucuuL96		asAfsgagCfuGfGfacauCfaGfggagcscsg		CGGCTCCCTGATGTCCAGCTCTG	
AD-1656233	csasgcucUfgGfCfUfggugcugcuuL96		asAfsgcaGfcAfCfcagcCfaGfagcugsgsa		TCCAGCTCTGGCTGGTGCTGCTG	

AD-1656254	usgsggcaCfuGfGfUfgcgagcacauL96		asUfsgugCfuCfGfcaccAfgUfgcccascsa		TGTGGGCACTGGTGCGAGCACAG	
AD-1656260	asgsggucUfgUfGfUfgucccuccuuL96		asAfsggaGfgGfAfcacaCfaGfacccusgsu		ACAGGGTCTGTGTGTCCCTCCTG	
AD-1656265	csasagcaGfaAfCfGfagcucugguuL96		asAfsccaGfaGfCfucguUfcUfgcuugsgsg		CCCAAGCAGAACGAGCTCTGGTG	
AD-1656280	csusggugCfuGfGfAfgcuagccauL96		asUfsuggCfuAfGfcuccAfgCfaccagsasg		CTCTGGTGCTGGAGCTAGCCAAG	
AD-1656292	csusagccAfaGfCfAfgcaaauccuuL96		asAfsggaUfuUfGfcugcUfuGfgcuagscsu		AGCTAGCCAAGCAGCAAATCCTG	
AD-1656307	asusccugGfaUfGfGfguugcaccuuL96		asAfsgguGfcAfAfccaUfcCfaggaususu		AAATCCTGGATGGGTTGCACCTG	

AD-1656319	ususgcacCfuGfAfCfcagucgucuL96		asGfsgacGfaCfUfggucAfgGfugcaascsc		GGTTGCACCTGACCAGTCGTCCC	
AD-1656333	uscsguccCfaGfAfAfuaacucaucuL96		asGfsaugAfgUfUfauucUfgGfgacgascsu		AGTCGTCCCAGAATAACTCATCC	
AD-1656360	cscscuccGfgAfGfAfcuacagccauL96		asUfsggcUfgUfAfgucuCfcGfgagggscsu		AGCCCTCCGGAGACTACAGCCAG	
AD-1656372	usascagcCfaGfGfGfaguguggcuuL96		asAfsgccAfcAfCfucccUfgGfcuguasgsu		ACTACAGCCAGGGAGTGTGGCTC	
AD-1656383	asgsugugGfcUfCfCfagggaauguL96		asCfscauUfcCfCfuggaGfcCfacacuscsc		GGAGTGTGGCTCCAGGGAATGGG	
AD-1656392	csasucagCfuUfUfGfcuacugucauL96		asUfsgacAfgUfAfgcaaAfgCfugaugsasc		GTCATCAGCTTTGCTACTGTCAC	

AD-1656406	csusgucaCfaGfAfCfuccacuucauL96		asUfsgaaGfuGfGfagucUfgUfgacagsusa		TACTGTCACAGACTCCACTTCAG	
AD-1656417	uscscacuUfcAfGfCfcuacagcucuL96		asGfsagcUfgUfAfggcuGfaAfguggasgsu		ACTCCACTTCAGCCTACAGCTCC	
AD-1656437	cscsugcuCfaCfUfUfuucaccuguuL96		asAfscagGfuGfAfaaagUfgAfgcaggsgsa		TCCCTGCTCACTTTTCACCTGTC	
AD-1656449	uscsaccuGfuCfCfAfcuccucgguuL96		asAfsccgAfgGfAfguggAfcAfggugasasa		TTTCACCTGTCCACTCCTCGGTC	
AD-1656468	uscsccacCfaCfCfUfguaccauguL96		asGfscauGfgUfAfcaggUfgGfugggascsc		GGTCCCACCACCTGTACCATGCC	
AD-1656480	usasccauGfcCfCfGfccuguggcuuL96		asAfsgccAfcAfGfggcggGfcAfugguascsa		TGTACCATGCCCGCCTGTGGCTG	
AD-1656492	cscscuucCfuGfGfCfacucuuugcuL96		asGfscaaAfgAfGfugccAfgGfaagggsusg		CACCCTTCCTGGCACTCTTTGCT	

AD-1656504	csuscuuuGfcUfUfGfaggaucuucuL96		asGfsaagAfuCfCfucaaGfcAfaagagsusg		CACTCTTTGCTTGAGGATCTTCC	
AD-1656535	ascsucucCfuGfGfCfugagcaccauL96		asUfsgguGfcUfCfagccAfgGfagagusgsc		GCACTCTCCTGGCTGAGCACCAC	
AD-1656547	gsasgcacCfaCfAfUfcaccaaccuuL96		asAfsgguUfgGfUfgaugUfgGfugcucsasg		CTGAGCACCACATCACCAACCTG	
AD-1656559	ascscaacCfuGfGfGfcuggcauacuL96		asGfsuauGfcCfAfgcccAfgGfuuggusgsa		TCACCAACCTGGGCTGGCATACC	
AD-1656570	csusggcaUfaCfCfUfuaacucugcuL96		asGfscagAfgUfUfaaggUfaUfgccagscsc		GGCTGGCATACCTTAACTCTGCC	
AD-1656587	usgscccuCfuAfGfUfggcuugaggguL96		asCfscucAfaGfCfcacuAfgAfgggcasgsa		TCTGCCCTCTAGTGGCTTGAGGG	

AD-1656591	asgsaaguCfuGfGfUfguccugaaauL96		asUfsuucAfgGfAfcaccAfgAfcuucuscsa		TGAGAAGTCTGGTGTCCTGAAAC	
AD-1656602	gsusccugAfaAfCfUfgcaacuagauL96		asUfscuaGfuUfGfcaguUfuCfaggacsasc		GTGTCCTGAAACTGCAACTAGAC	
AD-1656622	ascsagcaCfaGfUfUfacuggacaauL96		asUfsuguCfcAfGfuaacUfgUfgcugususg		CAACAGCACAGTTACTGGACAAC	
AD-1656634	csusggacAfaCfCfGfaggcggcucuL96		asGfsagcCfgCfCfucggUfuGfuccagsusa		TACTGGACAACCGAGGCGGCTCT	
AD-1656647	gscsggcuCfuUfGfGfacacagcaguL96		asCfsugcUfgUfGfuccaAfgAfgccgcscsu		AGGCGGCTCTTGGACACAGCAGG	
AD-1656667	gsascaccAfgCfAfGfcccuuccuauL96		asUfsaggAfaGfGfgcugCfuGfgugucscsu		AGGACACCAGCAGCCCTTCCTAG	

AD-1656679	cscsuuccUfaGfAfGfcuuaagaucuL96		asGfsaucUfuAfAfgcucUfaGfgaaggsgsc		GCCCTTCCTAGAGCTTAAGATCC	
AD-1656690	csusuaagAfuCfCfGfagccaaugauL96		asUfscauUfgGfCfucggAfuCfuuaagscsu		AGCTTAAGATCCGAGCCAATGAG	
AD-1656701	asgsccaaUfgAfGfCfcuggagcaguL96		asCfsugcUfcCfAfggcuCfaUfuggcuscsg		CGAGCCAATGAGCCTGGAGCAGG	
AD-1656716	asgsgcgaGfaCfCfAfuuacguagauL96		asUfscuaCfgUfAfauggUfcUfcgccusgsc		GCAGGCGAGACCATTACGTAGAC	
AD-1656728	usascguaGfaCfUfUfccaggaacuuL96		asAfsguuCfcUfGfgaagUfcUfacguasasu		ATTACGTAGACTTCCAGGAACTG	
AD-1656740	csasggaaCfuGfGfGfauggcgggauL96		asUfscccGfcCfAfucccAfgUfuccugsgsa		TCCAGGAACTGGGATGGCGGGAC	

AD-1656754	gscsgggaCfuGfGfAfuacugcagcuL96		asGfscugCfaGfUfauccAfgUfcccgcscsa		TGGCGGGACTGGATACTGCAGCC	
AD-1656762	usasccagCfuGfAfAfuuacugcaguL96		asCfsugcAfgUfAfauucAfgCfugguascsc		GGTACCAGCTGAATTACTGCAGT	
AD-1656775	ascsugcaGfuGfGfGfcagugcccuuL96		asAfsgggCfaCfUfgcccAfcUfgcagusasa		TTACTGCAGTGGGCAGTGCCCTC	
AD-1656792	csasggcaUfuGfCfUfgccucuuucuL96		asGfsaaaGfaGfGfcagcAfaUfgccugsgsg		CCCAGGCATTGCTGCCTCTTTCC	
AD-1656808	ususuccaUfuCfUfGfccgucuucauL96		asUfsgaaGfaCfGfgcagAfaUfggaaasgsa		TCTTTCCATTCTGCCGTCTTCAG	
AD-1656820	csgsucuuCfaGfCfCfuccucaaaguL96		asCfsuuuGfaGfGfaggcUfgAfagacgsgsc		GCCGTCTTCAGCCTCCTCAAAGC	

AD-1656832	cscsucaaAfgCfCfAfacaauccuuuL96		asAfsaggAfuUfGfuuggCfuUfugaggsasg		CTCCTCAAAGCCAACAATCCTTG	
AD-1656849	csusuggcCfuGfCfCfaguaccuccuL96		asGfsgagGfuAfCfuggcAfgGfccaagsgsa		TCCTTGGCCTGCCAGTACCTCCT	
AD-1656862	usasccucCfuGfUfUfgugucccuauL96		asUfsaggGfaCfAfcaacAfgGfagguascsu		AGTACCTCCTGTTGTGTCCCTAC	
AD-1656873	gsusguccCfuAfCfUfgcccgaagguL96		asCfscuuCfgGfGfcaguAfgGfgacacsasa		TTGTGTCCCTACTGCCCGAAGGC	
AD-1656876	csuscucuCfuCfCfUfcuaccuggauL96		asUfsccaGfgUfAfggaggAfgAfgagagsgsg		CCCTCTCTCTCCTCTACCTGGAT	
AD-1656888	usasccugGfaUfCfAfuaauggcaauL96		asUfsugcCfaUfUfaugaUfcCfagguasgsa		TCTACCTGGATCATAATGGCAAT	
AD-1656900	asasuggcAfaUfGfUfggucaagacuL96		asGfsucuUfgAfCfcacaUfuGfccauusasu		ATAATGGCAATGTGGTCAAGACG	

AD-1656915	asasgacgGfaUfGfUfgccagauauuL96		asAfsuauCfuGfGfcacaUfcCfgucuusgsa		TCAAGACGGATGTGCCAGATATG	
AD-1656926	gscscagaUfaUfGfGfugguggaggL96		asCfscucCfaCfCfaccaUfaUfcuggcsasc		GTGCCAGATATGGTGGTGGAGGC	
AD-1656942	gsasggccUfgUfGfGfcugcagcuauL96		asUfsagcUfgCfAfgccaCfaGfgccucscsa		TGGAGGCCTGTGGCTGCAGCTAG	
AD-1656954	usgscagcUfaGfCfAfagaggaccuuL96		asAfsgguCfcUfCfuugcUfaGfcugcasgsc		GCTGCAGCTAGCAAGAGGACCTG	
AD-1656958	csusuuggAfgUfGfAfagagaccaauL96		asUfsuggUfcUfCfuucaCfuCfcaaagscsc		GGCTTTGGAGTGAAGAGACCAAG	
AD-1656969	asgsagacCfaAfGfAfugaaguuucuL96		asGfsaaaCfuUfCfaucuUfgGfucucususc		GAAGAGACCAAGATGAAGTTTCC	

AD-1656996	csasgggcAfuCfUfGfugacuggaguL96		asCfsuccAfgUfCfacagAfuGfcccugsusg		CACAGGGCATCTGTGACTGGAGG	
AD-1657013	gsasggcaUfcAfGfAfuuccugaucuL96		asGfsaucAfgGfAfaucuGfaUfgccucscsa		TGGAGGCATCAGATTCCTGATCC	
AD-1657022	ascsccaaCfaAfCfCfaccuggcaauL96		asUfsugcCfaGfGfugguUfgUfugggususg		CAACCCAACAACCACCTGGCAAT	
AD-1657037	gsgscaauAfuGfAfCfucacuugacuL96		asGfsucaAfgUfGfagucAfuAfuugccsasg		CTGGCAATATGACTCACTTGACC	
AD-1657045	gsascccaAfaUfGfGfgcacuuucuuL96		asAfsgaaAfgUfGfccaUfuUfgggucscsc		GGGACCCAAATGGGCACTTTCTT	
AD-1657058	ascsuuucUfuGfUfCfugagacucuuL96		asAfsgagUfcUfCfagacAfaGfaaagusgsc		GCACTTTCTTGTCTGAGACTCTG	

AD-1657069	usgsagacUfcUfGfGfcuuauuccauL96		asUfsggaAfuAfAfgccaGfaGfucucasgsa		TCTGAGACTCTGGCTTATTCCAG	
AD-1657085	uscscaggUfuGfGfCfugauguguuuL96		asAfsacaCfaUfCfagccAfaCfcuggasasu		ATTCCAGGTTGGCTGATGTGTTG	
AD-1657099	usgsuguuGfgGfAfGfauggguaaauL96		asUfsuuaCfcCfAfucucCfcAfacacasusc		GATGTGTTGGGAGATGGGTAAAG	
AD-1657113	gsgsuaaaGfcGfUfUfucuucuaaauL96		asUfsuuaGfaAfGfaaacGfcUfuuaccscsa		TGGGTAAAGCGTTTCTTCTAAAG	
AD-1657119	usascccaGfaAfAfGfcaugauuucuL96		asGfsaaaUfcAfUfgcuuUfcUfggguasgsa		TCTACCCAGAAAGCATGATTTCC	
AD-1657133	gsasuuucCfuGfCfCfcuaaguccuuL96		asAfsggaCfuUfAfggcAfgGfaaaucsasu		ATGATTTCCTGCCCTAAGTCCTG	

AD-1657147	asgsuccuGfuGfAfGfaagaugucauL96		asUfsgacAfuCfUfucucAfcAfggacususa		TAAGTCCTGTGAGAAGATGTCAG	
AD-1657164	uscsagggAfcUfAfGfggagggaggguL96		asCfscucCfcUfCfccuaGfuCfccugascsa		TGTCAGGGACTAGGGAGGGAGGG	
AD-1657185	asasuuacUfuAfGfCfcucucccaauL96		asUfsuggGfaGfAfggcuAfaGfuaauususu		AAAATTACTTAGCCTCTCCCAAG	
AD-1657202	csasagauGfaGfAfAfaguccucaauL96		asUfsugaGfgAfCfuuucUfcAfucuugsgsg		CCCAAGATGAGAAAGTCCTCAAG	
AD-1657211	gsgsaggaAfgCfAfGfauagaugguuL96		asAfsccaUfcUfAfucugCfuUfccuccsusc		GAGGAGGAAGCAGATAGATGGTC	
AD-1657234	gscsaggcUfuGfAfAfgcaggguaauL96		asUfsuacCfcUfGfcuucAfaGfccugcsusg		CAGCAGGCTTGAAGCAGGGTAAG	

AD-1657245	gscsagggUfaAfGfCfaggcuggccuL96		asGfsgccAfgCfCfugcuUfaCfccugcsusu		AAGCAGGGTAAGCAGGCTGGCCC	
AD-1657261	gsgscccaGfgGfUfAfagggcuguuuL96		asAfsacaGfcCfCfuuacCfcUfgggccsasg		CTGGCCCAGGGTAAGGGCTGTTG	
AD-1657274	gsgscuguUfgAfGfGfuaccuuaaguL96		asCfsuuaAfgGfUfaccuCfaAfcagccscsu		AGGGCTGTTGAGGTACCTTAAGG	
AD-1657286	ascscuuaAfgGfGfAfaggucaagauL96		asUfscuuGfaCfCfuuccCfuUfaaggusasc		GTACCTTAAGGGAAGGTCAAGAG	
AD-1657299	gsuscaagAfgGfGfAfgaugggcaauL96		asUfsugcCfcAfUfccuccCfuCfuugacscsu		AGGTCAAGAGGGAGATGGGCAAG	
AD-1657322	gscsugagGfgAfGfGfaugcuuaggL96		asCfscuaAfgCfAfuccuCfcCfucagcsgsc		GCGCTGAGGGAGGATGCTTAGGG	

AD-1657324	asgsaaacAfgGfAfGfucaggaaaauL96		asUfsuuuCfcUfGfacucCfuGfuuucusgsg		CCAGAAACAGGAGTCAGGAAAAT	
AD-1657335	uscsaggaAfaAfUfGfaggcacuaauL96		asUfsuagUfgCfCfucauUfuUfccugascsu		AGTCAGGAAAATGAGGCACTAAG	
AD-1657347	gsgscacuAfaGfCfCfuaagaaguuuL96		asAfsacuUfcUfUfaggcUfuAfgugccsusc		GAGGCACTAAGCCTAAGAAGTTC	
AD-1657359	asasgaagUfuCfCfCfugguuuuucuL96		asGfsaaaAfaCfCfagggAfaCfuucuusasg		CTAAGAAGTTCCCTGGTTTTTCC	
AD-1657374	csascuggGfaGfAfCfaagcauuuauL96		asUfsaaaUfgCfUfugucUfcCfcagugsgsg		CCCACTGGGAGACAAGCATTTAT	
AD-1657385	asasgcauUfuAfUfAfcuuucuuucuL96		asGfsaaaGfaAfAfguauAfaAfugcuusgsu		ACAAGCATTTATACTTTCTTTCT	

AD-1657395	ususuugaGfaUfCfGfagucucgcuuL96		asAfsgcgAfgAfCfucgaUfcUfcaaaasasa		TTTTTTGAGATCGAGTCTCGCTC	
AD-1657410	uscsucgcUfcUfGfUfcaccaggcuuL96		asAfsgccUfgGfUfgacaGfaGfcgagascsu		AGTCTCGCTCTGTCACCAGGCTG	
AD-1657431	asgsugcaGfuGfAfCfacgaucuuguL96		asCfsaagAfuCfGfugucAfcUfgcacuscsc		GGAGTGCAGTGACACGATCTTGG	
AD-1657446	gscsucacUfgCfAfAfccuccgucuuL96		asAfsgacGfgAfGfguugCfaGfugagcscsa		TGGCTCACTGCAACCTCCGTCTC	
AD-1657457	cscsuccgUfcUfCfCfugggguucaauL96		asUfsugaAfcCfCfaggaGfaCfggaggsusu		AACCTCCGTCTCCTGGGTTCAAG	
AD-1657463	ususcugcCfuCfAfGfccucccgaguL96		asCfsucgGfgAfGfgcugAfgGfcagaasgsa		TCTTCTGCCTCAGCCTCCCGAGC	

AD-1657475	usgsgguuCfaAfGfUfgauucuucuuL96		asAfsgaaGfaAfUfcacuUfgAfacccasgsg		CCTGGGTTCAAGTGATTCTTCTG	
AD-1657503	gsasgcagCfuGfGfGfauuacaggcuL96		asGfsccuGfuAfAfucccAfgCfugcucsgsg		CCGAGCAGCTGGGATTACAGGCG	
AD-1657520	csgscccaCfuAfAfUfuuuguauuuL96		asAfsauaCfaAfAfaauuAfgUfgggcgscsc		GGCGCCCACTAATTTTTGTATTC	
AD-1657529	usgsuauuCfuUfAfGfuagaaacgauL96		asUfscguUfuCfUfacuaAfgAfauacasasa		TTTGTATTCTTAGTAGAAACGAG	
AD-1657540	usasgaaaCfgAfGfGfuuucaacauuL96		asAfsuguUfgAfAfaccuCfgUfuucuascsu		AGTAGAAACGAGGTTTCAACATG	
AD-1657552	ususcaacAfuGfUfUfggccaggauuL96		asAfsuccUfgGfCfcaacAfuGfuugaasasc		GTTTCAACATGTTGGCCAGGATG	
AD-1657564	cscsaggaUfgGfUfCfucaaucucuuL96		asAfsgagAfuUfGfagacCfaUfccuggscsc		GGCCAGGATGGTCTCAATCTCTT	

AD-1657575	uscsaaucUfcUfUfGfaccucuugauL96		asUfscaaGfaGfGfucaaGfaGfauugasgsa		TCTCAATCTCTTGACCTCTTGAT	
AD-1657586	ascscucuUfgAfUfCfcacccgacuuL96		asAfsgucGfgGfUfggauCfaAfgaggucsa		TGACCTCTTGATCCACCCGACTT	
AD-1657600	cscsgacuUfgGfCfCfucccgaaguuL96		asAfscuuCfgGfGfaggcCfaAfgucggsgsu		ACCCGACTTGGCCTCCCGAAGTG	
AD-1657615	gsasagugAfuGfAfGfauuauaggcuL96		asGfsccuAfuAfAfucucAfuCfacuucsgsg		CCGAAGTGATGAGATTATAGGCG	
AD-1657641	cscsuggcUfuAfUfAfcuuucuuaauL96		asUfsuaaGfaAfAfguauAfaGfccaggscsg		CGCCTGGCTTATACTTTCTTAAT	
AD-1657653	gsasgaaaGfaAfAfAfucaacaaauuL96		asAfsuuuGfuUfGfauuuUfcUfuucucscsu		AGGAGAAAGAAAATCAACAAATG	
AD-1657674	usgsagucAfuAfAfAfgaaggguuauL96		asUfsaacCfcUfUfcuuuAfuGfacucascsa		TGTGAGTCATAAAGAAGGGTTAG	

AD-1657687	asgsgguuAfgGfGfUfgaugguccauL96		asUfsggaCfcAfUfcaccCfuAfacccususc		GAAGGGTTAGGGTGATGGTCCAG	
AD-1657704	cscsagagCfaAfCfAfguucuucaauL96		asUfsugaAfgAfAfcuguUfgCfucuggsasc		GTCCAGAGCAACAGTTCTTCAAG	
AD-1657716	ususcuucAfaGfUfGfuacucuguauL96		asUfsacaGfaGfUfacacUfuGfaagaascsu		AGTTCTTCAAGTGTACTCTGTAG	
AD-1657727	usascucuGfuAfGfGfcuucugggauL96		asUfscccAfgAfAfgccuAfcAfgaguascsa		TGTACTCTGTAGGCTTCTGGGAG	
AD-1657741	csusgggaGfgUfCfCfcuuuucaguL96		asCfscugAfaAfAfggaCfcUfcccagsasa		TTCTGGGAGGTCCCTTTTCAGGG	
AD-1657744	gsusccacAfaAfGfUfcaaagcauauuL96		asAfsuagCfuUfUfgacuUfuGfuggacsasc		GTGTCCACAAAGTCAAAGCTATT	

AD-1657760	csusaacaUfgUfUfAfuuugccuuuuL96		asAfsaagGfcAfAfauaaCfaUfguuagsusa		TACTAACATGTTATTTGCCTTTT	
AD-1657776	csusuuugAfaUfUfCfucauuaucuuL96		asAfsgauAfaUfGfagaaUfuCfaaaagsgsc		GCCTTTTGAATTCTCATTATCTT	
AD-1657793	gsusauugUfgGfAfGfuuuuccagauL96		asUfscugGfaAfAfacucCfaCfaauacsasa		TTGTATTGTGGAGTTTTCCAGAG	
AD-1657811	gsasggccGfuGfUfGfacauguguuL96		asAfsucaCfaUfGfucacAfcGfgccucsusg		CAGAGGCCGTGTGACATGTGATT	
AD-1657822	ascsauguGfaUfUfAfcaucaucuuuL96		asAfsagaUfgAfUfguaaUfcAfcauguscsa		TGACATGTGATTACATCATCTTT	
AD-1657834	asuscaucUfuUfCfUfgacaucauuuL96		asAfsaugAfuGfUfcagaAfaGfaugausgsu		ACATCATCTTTCTGACATCATTG	
AD-1657845	gsascaucAfuUfGfUfuaauggaauuL96		asAfsuucCfaUfUfacaAfuGfaugucsasg		CTGACATCATTGTTAATGGAATG	

Tabla 4. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena de sentido

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5' a 3'**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5' a 3'**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735861	UUUUUUCAAACUCCAUUCCUA		3085-3105	UAGGAAUGGAGUUUGAAAAAAGA		3083-3105
AD-1735862	ACUUUCAUCUGUCUUCAGAUA		8677-8697	UAUCUGAAGACAGAUGAAAGUUA		8675-8697
AD-1735863	CCUCAUAACUUCUCCAGUAAA		6745-6765	UUUACUGGAGAAGUUAUGAGGUG		6743-6765
AD-1735864	CUCACUAUCUUUCAACAUUAA		5871-5891	UUAAUGUUGAAAGAUAGUGAGGG		5869-5891

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735865	CUCGUUAAUGCUCUCAUCCAA		3562-3582	UUGGAUGAGAGCAUUAACGAGUA		3560-3582
AD-1735866	GUUCUUCAUAAUCCACUACUA		2292-2312	UAGUAGUGGAUUAUGAAGAACAG		2290-2312
AD-1735867	GUUGACUUCAUCCAAUCUCUA		1876-1896	UAGAGAUUGGAUGAAGUCAACUC		1874-1896
AD-1735868	CUACACAAUGAACUUCUUAAA		6692-6712	UUUAAGAAGUUCAUUGUGUAGAA		6690-6712
AD-1735869	CACAUCUAGAAUUCUUAAUUA		4835-4855	UAAUUAAGAAUUCUAGAUGUGAC		4833-4855
AD-1735870	AAAUCUCUCAUAGCUUUCUUA		1725-1745	UAAGAAAGCUAUGAGAGAUUUCU		1723-1745

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735871	CCUACUAUUGUAGAAUUACUA		5093-5113	UAGUAAUUCUACAAUAGUAGGUG		5091-5113
AD-1735872	AUCUUCUUUUAGUGCAUUAAA		6589-6609	UUUAAUGCACUAAAAGAAGAUGA		6587-6609
AD-1735873	CUCAUGUACUCUUCUGAUUCA		7977-7997	UGAAUCAGAAGAGUACAUGAGCU		7975-7997
AD-1735874	UUUCUCUUUGUACCUUGGAAA		6449-6469	UUUCCAAGGUACAAAGAGAAAGA		6447-6469
AD-1735875	UGGCUUAUACAUCUUCAGAAA		7515-7535	UUUCUGAAGAUGUAUAAGCCAGA		7513-7535
AD-1735876	CAAAACAAAACUACUCCUAUA		5120-5140	UAUAGGAGUAGUUUUGUUUUGUU		5118-5140

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735877	ACUAGCAGAACUCUUAUGAAA		6055-6075	UUUCAUAAGAGUUCUGCUAGUAA		6053-6075
AD-1735878	CCAAGUCACUCUAUAAUUCCA		6635-6655	UGGAAUUAUAGAGUGACUUGGGA		6633-6655
AD-1735879	UCCAUUUUUCUUGUCAUUAUA		4114-4134	UAUAAUGACAAGAAAAAUGGAGA		4112-4134
AD-1735880	CAACACCUCAACUCAUCUUUA		1923-1943	UAAAGAUGAGUUGAGGUGUUGCU		1921-1943
AD-1735881	ACUCUGAAAGAUCUGAUUUAA		716-736	UUAAAUCAGAUCUUUCAGAGUUU		714-736
AD-1735882	CUAGUUCUUUUCCGCAAUGAA		7946-7966	UUCAUUGCGGAAAAGAACUAGAA		7944-7966

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735883	CUUUCACUCUGAAGAAAUCCA		4189-4209	UGGAUUUCUUCAGAGUGAAAGUU		4187-4209
AD-1735884	UCUAACUUUUCUCUCUUUCUA		6525-6545	UAGAAAGAGAGAAAAGUUAGAUA		6523-6545
AD-1735885	UCUCAACUUUGUGUCAAAGAA		1667-1687	UUCUUUGACACAAAGUUGAGAUA		1665-1687
AD-1735886	CUUCAAUAAUCAUUCCUUUAA		5445-5465	UUAAAGGAAUGAUUAUUGAAGAC		5443-5465
AD-1735887	UAACUGCUCUUCGUAUUAAGA		1638-1658	UCUUAAUACGAAGAGCAGUUAGG		1636-1658
AD-1735888	UCUUCUGUCAUAGUUCCAACA		438-458	UGUUGGAACUAUGACAGAAGACU		436-458

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735889	AUCUCAGAACCAUAUCUGUUA		2584-2604	UAACAGAUAUGGUUCUGAGAUUU		2582-2604
AD-1735890	UGAAUCUAUCUUCAUUUUACA		3483-3503	UGUAAAAUGAAGAUAGAUUCAGU		3481-3503
AD-1735891	ACCACUAAACUUGUUCCUUUA		2326-2346	UAAAGGAACAAGUUUAGUGGUUC		2324-2346
AD-1735892	AGUGUUCUUUACUCCUUACAA		4578-4598	UUGUAAGGAGUAAAGAACACUGA		4576-4598
AD-1735893	CUUUACUCUUAACAGGAUUAA		4367-4387	UUAAUCCUGUUAAGAGUAAAGGA		4365-4387
AD-1735894	UAUACCUAAGAACAUAUUACA		8153-8173	UGUAAUAUGUUCUUAGGUAUAAG		8151-8173

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735895	CUUCUACUGAGAUGAUCCAAA		3114-3134	UUUGGAUCAUCUCAGUAGAAGAA		3112-3134
AD-1735896	CUGUAUUUUCUCAUAGAGUAA		3420-3440	UUACUCUAUGAGAAAAUACAGAA		3418-3440
AD-1735897	ACUUUUCUCUUUCAGUUGUAA		7116-7136	UUACAACUGAAAGAGAAAAGUAU		7114-7136
AD-1735898	AUUAAUUUCUAGUCUGUGAAA		8493-8513	UUUCACAGACUAGAAAUUAAUGA		8491-8513
AD-1735899	CUCUGUAUAAGAGGUUUCACA		6726-6746	UGUGAAACCUCUUAUACAGAGAA		6724-6746
AD-1735900	GACUUUCAAAGUACUAAUACA		8098-8118	UGUAUUAGUACUUUGAAAGUCAA		8096-8118

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735901	UUUGCCAUUAUACAAAGUUUA		5262-5282	UAAACUUUGUAUAAUGGCAAACA		5260-5282
AD-1735902	GAACACUAUCGACAUACCUCA		1276-1296	UGAGGUAUGUCGAUAGUGUUCAG		1274-1296
AD-1735903	UAGAAUGACAUUUACUAAUAA		7818-7838	UUAUUAGUAAAUGUCAUUCUACG		7816-7838
AD-1735904	AAGCUACUUAGAAAUGUUUAA		5491-5511	UUAAACAUUUCUAAGUAGCUUGU		5489-5511
AD-1735905	CCUUAGUACUCUCAGAGAUUA		5968-5988	UAAUCUCUGAGAGUACUAAGGGA		5966-5988
AD-1735906	UGAAUGCACACUAACGUAAUA		6163-6183	UAUUACGUUAGUGUGCAUUCAAG		6161-6183

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735907	AAGCCUAAUGAUGAUAAUUAA		1695-1715	UUAAUUAUCAUCAUUAGGCUUUG		1693-1715
AD-1735908	AAACUUUUUACUAUCCCAUAA		3341-3361	UUAUGGGAUAGUAAAAAGUUUCC		3339-3361
AD-1735909	CUAGCUGAUACUCUUAAGUAA		8268-8288	UUACUUAAGAGUAUCAGCUAGCU		8266-8288
AD-1735910	AGCAUGAAAAGAUAACUCUAA		1837-1857	UUAGAGUUAUCUUUUCAUGCUGC		1835-1857
AD-1735911	UAAGCCAUUAUGCUAUUAGUA		7017-7037	UACUAAUAGCAUAAUGGCUUAGU		7015-7037
AD-1735912	UCUAGCUUUUAGCUAACAUAA		6850-6870	UUAUGUUAGCUAAAAGCUAGAAU		6848-6870

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735913	GUGUGAUUCUUCAAACUUCAA		316-336	UUGAAGUUUGAAGAAUCACACAA		314-336
AD-1735914	UCUCCAGACCUAACAGUUUUA		7247-7267	UAAAACUGUUAGGUCUGGAGAGA		7245-7267
AD-1735915	CUUUUUUUCAUCUAGCCUUGA		5808-5828	UCAAGGCUAGAUGAAAAAAAGAA		5806-5828
AD-1735916	CAAAAUAAUUCUUGACAUCUA		7552-7572	UAGAUGUCAAGAAUUAUUUUGAC		7550-7572
AD-1735917	GCAUCACUUUCUGAAAAUAAA		4690-4710	UUUAUUUUCAGAAAGUGAUGCUG		4688-4710
AD-1735918	UCUUUUGUGAAACAUACUAUA		5563-5583	UAUAGUAUGUUUCACAAAAGAUG		5561-5583

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735919	CUAUUUCUUCCAUAGGCUAAA		7841-7861	UUUAGCCUAUGGAAGAAAUAGAA		7839-7861
AD-1735920	CUUCAAUGAAGUGUUAACAAA		2839-2859	UUUGUUAACACUUCAUUGAAGAG		2837-2859
AD-1735921	UUUGCCUUCAUUCUACUUUCA		2952-2972	UGAAAGUAGAAUGAAGGCAAAAC		2950-2972
AD-1735922	AGGUUUUUAAAUGUCCUAAAA		8035-8055	UUUUAGGACAUUUAAAAACCUGA		8033-8055
AD-1735923	GAAUAUCUUUGAGUCCUUCAA		1360-1380	UUGAAGGACUCAAAGAUAUUCAC		1358-1380
AD-1735924	GAACACUUCCAAAGAUUAAUA		2666-2686	UAUUAAUCUUUGGAAGUGUUCAG		2664-2686

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735925	CUAAAUUUUGUCUAACAAAUA		7791-7811	UAUUUGUUAGACAAAAUUUAGGC		7789-7811
AD-1735926	GUAAACAACUUAAAAUUGCUA		5284-5304	UAGCAAUUUUAAGUUGUUUACUC		5282-5304
AD-1735927	AAAAUAAUUUACUCACUCAGA		6233-6253	UCUGAGUGAGUAAAUUAUUUUAG		6231-6253
AD-1735928	GACAUCUAUUCUGUUGGUCUA		1388-1408	UAGACCAACAGAAUAGAUGUCAG		1386-1408
AD-1735929	UAACUGAGUAGUCUUAUAUUA		4267-4287	UAAUAUAAGACUACUCAGUUAGG		4265-4287
AD-1735930	UCUGGAAUUUAGCCUUCUAAA		5936-5956	UUUAGAAGGCUAAAUUCCAGACG		5934-5956

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735931	ACAUGCCUUGAACUCUUGAAA		8207-8227	UUUCAAGAGUUCAAGGCAUGUUU		8205-8227
AD-1735932	AUCAAGCACUUCUUGCACUUA		8782-8802	UAAGUGCAAGAAGUGCUUGAUUU		8780-8802
AD-1735933	CUUGCUUUUCAUCUUUAUACA		4915-4935	UGUAUAAAGAUGAAAAGCAAGUG		4913-4935
AD-1735934	UUUUCUCCCUAUGUAAUAUCA		2493-2513	UGAUAUUACAUAGGGAGAAAAGC		2491-2513
AD-1735935	UGCUUUCUUCUAUGUCUAAAA		4802-4822	UUUUAGACAUAGAAGAAAGCAUA		4800-4822
AD-1735936	ACCUGCUUAGCAAAUCGUCUA		5224-5244	UAGACGAUUUGCUAAGCAGGUUC		5222-5244

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735937	AUAUUCCUCUACCCUUUCACA		2895-2915	UGUGAAAGGGUAGAGGAAUAUCU		2893-2915
AD-1735938	UCCCACUUUUCUUUGGGUUUA		6208-6228	UAAACCCAAAGAAAAGUGGGAUU		6206-6228
AD-1735939	AGGCUUCUUGUAUAUACUUAA		4442-4462	UUAAGUAUAUACAAGAAGCCUGC		4440-4462
AD-1735940	AAACUUGAUCUGUGUUUCAGA		8017-8037	UCUGAAACACAGAUCAAGUUUGA		8015-8037
AD-1735941	UUUGCUUUAAUGCUAAAUUCA		6885-6905	UGAAUUUAGCAUUAAAGCAAAAG		6883-6905
AD-1735942	AGACUAGCUGUUAUUUGUAUA		6830-6850	UAUACAAAUAACAGCUAGUCUUU		6828-6850

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735943	UUCCUACUUUCCCUUGAAUAA		2469-2489	UUAUUCAAGGGAAAGUAGGAAGC		2467-2489
AD-1735944	CAGAACUGAAUGCUCAAGUCA		420-440	UGACUUGAGCAUUCAGUUCUGGA		418-440
AD-1735945	UCUUGUUACUAAUUUCUCAUA		3945-3965	UAUGAGAAAUUAGUAACAAGAAC		3943-3965
AD-1735946	CUCAGUGAUAGCCUUUAUACA		8586-8606	UGUAUAAAGGCUAUCACUGAGUU		8584-8606
AD-1735947	UUUUAUGCUCCUAAAACAUCA		3065-3085	UGAUGUUUUAGGAGCAUAAAAGA		3063-3085
AD-1735948	UUCUCCUUAGGUUAUGUUCAA		4551-4571	UUGAACAUAACCUAAGGAGAAUU		4549-4571

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735949	AUUGCUCAUCGAGACAUAAAA		1175-1195	UUUUAUGUCUCGAUGAGCAAUAG		1173-1195
AD-1735950	CCUUUGUACAUACACACUUAA		2746-2766	UUAAGUGUGUAUGUACAAAGGAA		2744-2766
AD-1735951	UUGAACCAAGAGCACAUGAAA		2025-2045	UUUCAUGUGCUCUUGGUUCAAGU		2023-2045
AD-1735952	UCAGGGAUUUUAAAGUCUAAA		3668-3688	UUUAGACUUUAAAAUCCCUGAGG		3666-3688
AD-1735953	UACUUGCUUAUAAAGUGAUAA		3153-3173	UUAUCACUUUAUAAGCAAGUACC		3151-3173
AD-1735954	AUGCAUCUAAACCUACCUUGA		6145-6165	UCAAGGUAGGUUUAGAUGCAUGC		6143-6165

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735955	UUGGGAAAACACUAUUAUGAA		4629-4649	UUCAUAAUAGUGUUUUCCCAAGU		4627-4649
AD-1735956	AAACUCCAAAGAGAAAUGAAA		8456-8476	UUUCAUUUCUCUUUGGAGUUUGA		8454-8476
AD-1735957	AUGGGCAUUUUUCAAAACAUA		5758-5778	UAUGUUUUGAAAAAUGCCCAUAU		5756-5778
AD-1735958	AUAAUGGAACUUGGACUCAAA		996-1016	UUUGAGUCCAAGUUCCAUUAUCU		994-1016
AD-1735959	UGUGUAGAUGACGAAACCAAA		6008-6028	UUUGGUUUCGUCAUCUACACAAA		6006-6028
AD-1735960	UUCUACCUCAAAGAUAAGACA		1790-1810	UGUCUUAUCUUUGAGGUAGAACA		1788-1810

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1735961	AGAAGGCAUAUUGAGUUAUUA		2536-2556	UAAUAACUCAAUAUGCCUUCUAA		2534-2556
AD-1735962	AUGGAGUUUUUCUGCUAUUUA		5629-5649	UAAAUAGCAGAAAAACUCCAUGU		5627-5649
AD-1735963	UCAGUUUCUCAUUAGUUUGUA		6558-6578	UACAAACUAAUGAGAAACUGAGG		6556-6578
AD-1735964	CUGCAUAUAUAAGAACGAAAA		3976-3996	UUUUCGUUCUUAUAUAUGCAGAA		3974-3996
AD-1735965	UGAGCCAAAAUAUUAAAUUCA		7927-7947	UGAAUUUAAUAUUUUGGCUCAGA		7925-7947
AD-1735966	AGAAUGAUAUUUCCUGUUUUA		4035-4055	UAAAACAGGAAAUAUCAUUCUUG		4033-4055

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735967	GUGCUCUAUAUAAAUCUUCCA		7385-7405	UGGAAGAUUUAUAUAGAGCACAA		7383-7405
AD-1735968	UUUACAGAGAAGCAUCUUAUA		7468-7488	UAUAAGAUGCUUCUCUGUAAAAU		7466-7488
AD-1735969	GUCUUGAGUUCUGCAUGACAA		3761-3781	UUGUCAUGCAGAACUCAAGACAU		3759-3781
AD-1735970	CUUCAAAUCUAUAAUUUUACA		3017-3037	UGUAAAAUUAUAGAUUUGAAGGG		3015-3037
AD-1735971	GAAGCAUAUAGAACUCUAUUA		8810-8830	UAAUAGAGUUCUAUAUGCUUCAC		8808-8830
AD-1735972	GAGCUGCUUCUAAAUAACAAA		5678-5698	UUUGUUAUUUAGAAGCAGCUCUC		5676-5698

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735973	UGACUGUAUUUCCUGAUCAUA		7197-7217	UAUGAUCAGGAAAUACAGUCACA		7195-7217
AD-1735974	GUUCUGAAGGAUAUACUUCUA		3402-3422	UAGAAGUAUAUCCUUCAGAACGC		3400-3422
AD-1735975	GUGAAGCAUGAUUCAAUACUA		1256-1276	UAGUAUUGAAUCAUGCUUCACAG		1254-1276
AD-1735976	AAUGCUGCUUCACAGAUUUUA		474-494	UAAAAUCUGUGAAGCAGCAUUCG		472-494
AD-1735977	UGUGGGUUAUGUUAAUCUGAA		7283-7303	UUCAGAUUAACAUAACCCACAGU		7281-7303
AD-1735978	GAGUACAGAAGAAUGCUCAUA		2926-2946	UAUGAGCAUUCUUCUGUACUCAC		2924-2946

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-173597 9	CUGUAUUUCAU CCUAGAUUUA		7162-7182	UAAAUCUAGGAU GAAAUACAGCU		7160-7182
AD-173598 0	AAUCUGGUAAA UGCUGGAAAA		695-715	UUUUCCAGCAUU UACCAGAUUGC		693-715
AD-173598 1	UGCUCAGAUUA CCUGAUCGUA		3293-3313	UACGAUCAGGUA AUCUGAGCAAU		3291-3313
AD-173598 2	GACAGCUAUGG AGUUUGCGUA		3531-3551	UACGCAAACUCC AUAGCUGUCAG		3529-3551
AD-173598 3	UAGAACAUGCU CACUUACAAA		4391-4411	UUUGUAAGUGAG CAUGUUCUAUA		4389-4411
AD-173598 4	AUUAUGCUUCA UUUCACUAUA		3450-3470	UAUAGUGAAAUG AAGCAUAAUCA		3448-3470

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735985	CAACAGCAAGUCAUAAAAGUA		8624-8644	UACUUUUAUGACUUGCUGUUGGU		8622-8644
AD-1735986	UUGUCUGAAAAUGUCUUUAAA		2702-2722	UUUAAAGACAUUUUCAGACAAUG		2700-2722
AD-1735987	UGUUGGUUCAAAGGACAAUUA		774-794	UAAUUGUCCUUUGAACCAACAGA		772-794
AD-1735988	UCUAAACUUUAAUAUAUCGAA		2190-2210	UUCGAUAUAUUAAAGUUUAGAGC		2188-2210
AD-1735989	AAGUGAAACAUGACUGUCGUA		4875-4895	UACGACAGUCAUGUUUCACUUAA		4873-4895
AD-1735990	AUCGUCCAUACAGUUUUCAUA		7719-7739	UAUGAAAACUGUAUGGACGAUAU		7717-7739

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735991	CUUCAGGAAAUAGUAGGAAAA		809-829	UUUUCCUACUAUUUCCUGAAGCA		807-829
AD-1735992	CACCCUUUCUGUAAGGACUGA		6426-6446	UCAGUCCUUACAGAAAGGGUGGG		6424-6446
AD-1735993	AAAGAGAUACCUGACAUCCUA		2354-2374	UAGGAUGUCAGGUAUCUCUUUUG		2352-2374
AD-1735994	AUGAGCAUUAAUGUUUUCUGA		2647-2667	UCAGAAAACAUUAAUGCUCAUUA		2645-2667
AD-1735995	UGACAUUUUUUCUCAUAGAAA		2603-2623	UUUCUAUGAGAAAAAAUGUCAAC		2601-2623
AD-1735996	CAGAGAUUAAAUGACUACUAA		6032-6052	UUAGUAGUCAUUUAAUCUCUGAU		6030-6052

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1735997	GCUGUCAAAUGUUAUAUUGUA		4463-4483	UACAAUAUAACAUUUGACAGCAU		4461-4483
AD-1735998	AAUAUAAUACUACAGCAAAAA		7041-7061	UUUUUGCUGUAGUAUUAUAUUCC		7039-7061
AD-1735999	GGUGUCUAAAUAUAAUUUCAA		4153-4173	UUGAAAUUAUAUUUAGACACCCU		4151-4173
AD-1736000	CUCUUUAUACAAAAUGAGAGA		7903-7923	UCUCUCAUUUUGUAUAAAGAGAA		7901-7923
AD-1736001	GCAGUACCAAAUGAAUAAAAA		5410-5430	UUUUUAUUCAUUUGGUACUGCUA		5408-5430
AD-1736002	UUGUUGGUACACAAGGUAAAA		1149-1169	UUUUACCUUGUGUACCAACAAUC		1147-1169

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736003	CUCUUAUUUAACUUAACCGUA		5917-5937	UACGGUUAAGUUAAAUAAGAGUU		5915-5937
AD-1736004	UGCUUGAUGAUACAAUGAAUA		1338-1358	UAUUCAUUGUAUCAUCAAGCAUU		1336-1358
AD-1736005	AACUGGGAAAGACAAUUUGAA		6920-6940	UUCAAAUUGUCUUUCCCAGUUAC		6918-6940
AD-1736006	CUCCUUAUAUGACUAUUUGAA		1048-1068	UUCAAAUAGUCAUAUAAGGAGCC		1046-1068
AD-1736007	AGUCAUGCUAACCAAUGGAAA		367-387	UUUCCAUUGGUUAGCAUGACUGA		365-387
AD-1736008	CCUGAAGUCACACAGCUAAUA		2391-2411	UAUUAGCUGUGUGACUUCAGGAC		2389-2411

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736009	UUGCUGCUGACAACAAAGAUA		978-998	UAUCUUUGUUGUCAGCAGCAAUG		976-998
AD-1736010	UACUGACUUUGCCUGUAAAGA		7757-7777	UCUUUACAGGCAAAGUCAGUAAU		7755-7777
AD-1736011	AAUCCCUAUUUUAAAAUUCCA		7070-7090	UGGAAUUUUAAAAUAGGGAUUGU		7068-7090
AD-1736012	GUGCCUUAGGAGAUUACCCUA		7330-7350	UAGGGUAAUCUCCUAAGGCACUC		7328-7350
AD-1736013	GACAAUCUAAAUAUAUCAUCA		3857-3877	UGAUGAUAUAUUUAGAUUGUCUG		3855-3877
AD-1736014	UGUGAUAAUGAACACCGUAAA		2438-2458	UUUACGGUGUUCAUUAUCACAAG		2436-2458

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736015	UCACCGUUGUAAAGACUUUUA		8242-8262	UAAAAGUCUUUACAACGGUGAUU		8240-8262
AD-1736016	UUAGAGAAGCUUCCUGACAUA		6402-6422	UAUGUCAGGAAGCUUCUCUAAUC		6400-6422
AD-1736017	AACAGUAAAGAAAUGCUACUA		3252-3272	UAGUAGCAUUUCUUUACUGUUAU		3250-3272
AD-1736018	UAUGUUCUGACUUGAGAGUUA		4855-4875	UAACUCUCAAGUCAGAACAUAAA		4853-4875
AD-1736019	UUAGAGCAUGCUAUCUUUAGA		2109-2129	UCUAAAGAUAGCAUGCUCUAAUU		2107-2129
AD-1736020	UAGUCUUUGAUUGAAAUAAGA		5314-5334	UCUUAUUUCAAUCAAAGACUAUG		5312-5334

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736021	UUGGUAAACGAGAUUUAACAA		3038-3058	UUGUUAAAUCUCGUUUACCAAAG		3036-3058
AD-1736022	GUCUGAAAAUUGCUUUCAUUA		3798-3818	UAAUGAAAGCAAUUUUCAGACCU		3796-3818
AD-1736023	AUGAACUUGUUGCCUUGUAAA		4741-4761	UUUACAAGGCAACAAGUUCAUGC		4739-4761
AD-1736024	GGGCAAUAAACUGUAUCAAAA		8379-8399	UUUUGAUACAGUUUAUUGCCCAA		8377-8399
AD-1736025	ACAUGUUAGCAUAUAAUGUAA		3175-3195	UUACAUUAUAUGCUAACAUGUAC		3173-3195
AD-1736026	UGUGAGAGUAUAGAAUUUCUA		6367-6387	UAGAAAUUCUAUACUCUCACAGU		6365-6387

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736027	AUCCUUCAUUUGGCACUAUAA		6764-6784	UUAUAGUGCCAAAUGAAGGAUUA		6762-6784
AD-1736028	ACAUUUAGAAAGUAGCUUUAA		3824-3844	UUAAAGCUACUUUCUAAAUGUGU		3822-3844
AD-1736029	AACUGUUCUAUAAAGCAAAGA		3364-3384	UCUUUGCUUUAUAGAACAGUUAA		3362-3384
AD-1736030	CCUCCAGAGAUGAAAGAUCUA		894-914	UAGAUCUUUCAUCUCUGGAGGAG		892-914
AD-1736031	UUGUUUAACUAUGACUCCUAA		4249-4269	UUAGGAGUCAUAGUUAAACAACA		4247-4269
AD-1736032	CUGUUUGACAAUGCUUUGUUA		5585-5605	UAACAAAGCAUUGUCAAACAGAA		5583-5605

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736033	UGUCCUAAAAGAAAUUUUUCA		7227-7247	UGAAAAAUUUCUUUUAGGACAAC		7225-7247
AD-1736034	ACAGAUUGAACAAAGAACUUA		7572-7592	UAAGUUCUUUGUUCAAUCUGUAG		7570-7592
AD-1736035	GUUUAACCUGUCCAAACUUCA		6673-6693	UGAAGUUUGGACAGGUUAAACGA		6671-6693
AD-1736036	CAAAAUGUUUAACUUUACCAA		8606-8626	UUGGUAAAGUUAAACAUUUUGGU		8604-8626
AD-1736037	UCCCAUUGUGUAAUAUUUAUA		4494-4514	UAUAAAUAUUACACAAUGGGACU		4492-4514
AD-1736038	GUUGGGUAAAUAUGCUUAUUA		4065-4085	UAAUAAGCAUAUUUACCCAACAU		4063-4085

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736039	CAGGGUUGUCUUUGAGUCUGA		5187-5207	UCAGACUCAAAGACAACCCUGAG		5185-5207
AD-1736040	GCUAAAAUCCAACUGCAAUUA		7425-7445	UAAUUGCAGUUGGAUUUUAGCCC		7423-7445
AD-1736041	CAGGACUGAAGUGUGUAUGUA		291-311	UACAUACACACUUCAGUCCUGGC		289-311
AD-1736042	GAGUACCAAUUGCCUUAUUAA		1457-1477	UUAAUAAGGCAAUUGGUACUCCU		1455-1477
AD-1736043	AAGUGCCUAUGUGAAGUGAUA		3886-3906	UAUCACUUCACAUAGGCACUUUU		3884-3906
AD-1736044	UAACAAUAAUAGAACUGCCAA		7092-7112	UUGGCAGUUCUAUUAUUGUUAGG		7090-7112

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736045	GCUGUUCCAUACCAUUGCUUA		6978-6998	UAAGCAAUGGUAUGGAACAGCAG		6976-6998
AD-1736046	UAGACUGGAGAAGAUUAUUCA		7997-8017	UGAAUAAUCUUCUCCAGUCUAGA		7995-8017
AD-1736047	UUCCAACAGCAUCACCAAAUA		516-536	UAUUUGGUGAUGCUGUUGGAAGG		514-536
AD-1736048	UAAUUGGUACAGAUUCUGUUA		4779-4799	UAACAGAAUCUGUACCAAUUACA		4777-4799
AD-1736049	GAGAAACAUUAUUUGUUGUCA		4710-4730	UGACAACAAAUAAUGUUUCUCUU		4708-4730
AD-1736050	CGCUCUCAAUUGCUAGUGGUA		1107-1127	UACCACUAGCAAUUGAGAGCGCC		1105-1127

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736051	CGGUAUCAGAAACAGCAAAUA		2873-2893	UAUUUGCUGUUUCUGAUACCGUC		2871-2893
AD-1736052	CCCAGACAUAAUUUUAUAUUA		7449-7469	UAAUAUAAAAUUAUGUCUGGGAG		7447-7469
AD-1736053	UAGUACAUUUUGAGGUAUUUA		4215-4235	UAAAUACCUCAAAAUGUACUAAC		4213-4235
AD-1736054	AAAUGCUAUUGAUAACAGUAA		3211-3231	UUACUGUUAUCAAUAGCAUUUAC		3209-3231
AD-1736055	UAGCUGAAUUUGGGACUAUGA		6490-6510	UCAUAGUCCCAAAUUCAGCUAUC		6488-6510
AD-1736056	AUUGUGGUUUUCAAAGAUAUA		5535-5555	UAUAUCUUUGAAAACCACAAUGG		5533-5555

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736057	CCUGGUUGCAGUAUCUGAAAA		4985-5005	UUUUCAGAUACUGCAACCAGGUU		4983-5005
AD-1736058	UAGAAUGGUUGUUGAGCUAAA		6297-6317	UUUAGCUCAACAACCAUUCUACA		6295-6317
AD-1736059	CUGGCCAUCAUUAUUACUGUA		560-580	UACAGUAAUAAUGAUGGCCAGCU		558-580
AD-1736060	UUGACAGAUAAAAUACGAAGA		3735-3755	UCUUCGUAUUUUAUCUGUCAAUU		3733-3755
AD-1736061	UCACAAACACAUCAUUACAAA		5473-5493	UUUGUAAUGAUGUGUUUGUGAAU		5471-5493
AD-1736062	CCAUGAUUGUAUGAAAAUAGA		4962-4982	UCUAUUUUCAUACAAUCAUGGAA		4960-4982

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736063	CACAGAGUAAUGAAUAUUUAA		2978-2998	UUAAAUAUUCAUUACUCUGUGUC		2976-2998
AD-1736064	AGCUGCUUAGUGGAAGAUGUA		2222-2242	UACAUCUUCCACUAAGCAGCUCC		2220-2242
AD-1736065	UAGCUCUGUGUGCUGAUACCA		5606-5626	UGGUAUCAGCACACAGAGCUAGA		5604-5626
AD-1736066	CAUUCGAGAGAAUAUGAGCUA		7144-7164	UAGCUCAUAUUCUCUCGAAUGUA		7142-7164
AD-1736067	AUGCAUUUUCUGAAAAUGUAA		8734-8754	UUACAUUUUCAGAAAAUGCAUAC		8732-8754
AD-1736068	GUUUCGACCAAGUAUCCCAAA		1537-1557	UUUGGGAUACUUGGUCGAAACUU		1535-1557

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736069	UCUUGCUUGCCACAAUAUCGA		3610-3630	UCGAUAUUGUGGCAAGCAAGAUA		3608-3630
AD-1736070	GGGUACAAGAGGGAAUACAAA		3629-3649	UUUGUAUUCCCUCUUGUACCCGA		3627-3649
AD-1736071	GGUGAUCAAAUCCUGUGUCUA		394-414	UAGACACAGGAUUUGAUCACCUG		392-414
AD-1736072	CAGUGGGUUUCUAGGAUAGGA		3779-3799	UCCUAUCCUAGAAACCCACUGUC		3777-3799
AD-1736073	AACUAAGUAUUUUUAAGGACA		7869-7889	UGUCCUUAAAAAUACUUAGUUAC		7867-7889
AD-1736074	CAUAAUGUGAUUGUUAAAUUA		6951-6971	UAAUUUAACAAUCACAUUAUGGG		6949-6971

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736075	GAGAAGAAUUAAGAAAACUCA		2820-2840	UGAGUUUUCUUAAUUCUUCUCAA		2818-2840
AD-1736076	GAAGAGAAAUUGAUUGUUUAA		7635-7655	UUAAACAAUCAAUUUCUCUUCUC		7633-7655
AD-1736077	AGUGUGAAACUUGUGCCAUAA		1218-1238	UUAUGGCACAAGUUUCACACUUU		1216-1238
AD-1736078	CUGAGACACUGAGAAAUGUCA		2372-2392	UGACAUUUCUCAGUGUCUCAGGA		2370-2392
AD-1736079	UGGCUUAUAUGUGUUUAAAGA		7488-7508	UCUUUAAACACAUAUAAGCCAAU		7486-7508
AD-1736080	UGCAUUUUGACAUUGCAAAAA		8188-8208	UUUUUGCAAUGUCAAAAUGCAAU		8186-8208

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736081	UUAGGUUAGAAGUUCCAGAAA		5053-5073	UUUCUGGAACUUCUAACCUAAUG		5051-5073
AD-1736082	UGCGACAUGAAAACAUCCUUA		951-971	UAAGGAUGUUUUCAUGUCGCAGC		949-971
AD-1736083	GAGAGGAUUUUUUACCAUCUA		4095-4115	UAGAUGGUAAAAAAUCCUCUCUU		4093-4115
AD-1736084	GAAGGUGAAGAGAAUUUCAAA		8438-8458	UUUGAAAUUCUCUUCACCUUCCA		8436-8458
AD-1736085	UGGUAUCUGAAUAUCAUGAAA		1023-1043	UUUCAUGAUAUUCAGAUACCAGC		1021-1043
AD-1736086	UGUUGGUUUAAUUUUUCAACA		7658-7678	UGUUGAAAAAUUAAACCAACAUG		7656-7678

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736087	UAGUUGUAAUUUAAAUGUGGA		8419-8439	UCCACAUUUAAAUUACAACUACU		8417-8439
AD-1736088	GUGAAUGUUUUUGCCAUUUUA		1763-1783	UAAAAUGGCAAAAACAUUCACAU		1761-1783
AD-1736089	CAGAGAUGAUUUUUCUUUUAA		6800-6820	UUAAAAGAAAAAUCAUCUCUGCC		6798-6820
AD-1736090	AGAAAAUUAGAUUCAGAUCUA		8058-8078	UAGAUCUGAAUCUAAUUUUCUGU		8056-8078
AD-1736091	ACUGGAAAAUUAAGAAAGUAA		5390-5410	UUACUUUCUUAAUUUUCCAGUGG		5388-5410
AD-1736092	UAAAGUGGGAAAGAUAAUAAA		8762-8782	UUUAUUAUCUUUCCCACUUUACA		8760-8782

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736093	CUAGGCUAAGAAAGAGUUGUA		6278-6298	UACAACUCUUUCUUAGCCUAGUU		6276-6298
AD-1736094	GCUGAUAAAAUUAAUGGAUAA		6335-6355	UUAUCCAUUAAUUUUAUCAGCAC		6333-6355
AD-1736095	CCUGUAUUUCUUUAGUUGUCA		6653-6673	UGACAACUAAAGAAAUACAGGAA		6651-6673
AD-1736096	UUUGUUUUGCUUUUGACAAAA		6996-7016	UUUUGUCAAAAGCAAAACAAAGC		6994-7016
AD-1736097	UGGCUGUGAAAAUAUUCUCCA		876-896	UGGAGAAUAUUUUCACAGCCACA		874-896
AD-1736098	ACUAUUUUAGGCAUAGCACUA		4897-4917	UAGUGCUAUGCCUAAAAUAGUGC		4895-4917

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736099	UUUCAGUACUGUAUAAAGUGA		4651-4671	UCACUUUAUACAGUACUGAAAAU		4649-4671
AD-1736100	GUGAUGCAAUCUAUGUUUCCA		2129-2149	UGGAAACAUAGAUUGCAUCACCU		2127-2149
AD-1736101	UGUUUGGCAGAUCUCAUCAAA		6613-6633	UUUGAUGAGAUCUGCCAAACAUU		6611-6633
AD-1736102	AAGGUUGUUUGUGACCAGAAA		1517-1537	UUUCUGGUCACAAACAACCUUUC		1515-1537
AD-1736103	GGAAGGAAAUAUUUUGAGAAA		2794-2814	UUUCUCAAAAUAUUUCCUUCCUU		2792-2814
AD-1736104	UUUUGGUAGCGUGACUCUUCA		8132-8152	UGAAGAGUCACGCUACCAAAAGA		8130-8152

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736105	UGAACAGGAAAAGAUGUAAAA		2045-2065	UUUUACAUCUUUUCCUGUUCAUU		2043-2065
AD-1736106	GGGAACCAAGAGGUAUAUGGA		1309-1329	UCCAUAUACCUCUUGGUUCCCAC		1307-1329
AD-1736107	UGGCACUAGGUCCAAAUCUUA		2419-2439	UAAGAUUUGGACCUAGUGCCAGU		2417-2439
AD-1736108	CACACCUUCAUAUGGAGAUUA		1131-1151	UAAUCUCCAUAUGAAGGUGUGCC		1129-1151
AD-1736109	CUGGUUUACUGGGAAAUAGCA		1406-1426	UGCUAUUUCCCAGUAAACCAGAC		1404-1426
AD-1736110	GCCCAAAGGAAUGUAUAUAAA		8316-8336	UUUAUAUACAUUCCUUUGGGCCU		8314-8336

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736111	UUAACUGCAAGAGUUUACUGA		7265-7285	UCAGUAAACUCUUGCAGUUAAAA		7263-7285
AD-1736112	GAACCACUCUCUGAGUGCAAA		677-697	UUUGCACUCAGAGAGUGGUUCCU		675-697
AD-1736113	UUAUCUUUUCAUCCUGGCAUA		7607-7627	UAUGCCAGGAUGAAAAGAUAAAG		7605-7627
AD-1736114	GUGAGUGUUGGUAUGCCAACA		1605-1625	UGUUGGCAUACCAACACUCACGC		1603-1625
AD-1736115	AGAAUGUAUUUGGCUAAAUAA		5338-5358	UUAUUUAGCCAAAUACAUUCUCA		5336-5358
AD-1736116	GAACCCUUUUAUUAAGAGGAA		3317-3337	UUCCUCUUAAUAAAAGGGUUCCA		3315-3337

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736117	CUCCUGUCCAUAGCUGCGAUA		590-610	UAUCGCAGCUAUGGACAGGAGGC		588-610
AD-1736118	ACUGAGUUGAAAUAAGGAAGA		3501-3521	UCUUCCUUAUUUCAACUCAGUAA		3499-3521
AD-1736119	CUGCCAAACAGAAGGAGCAUA		337-357	UAUGCUCCUUCUGUUUGGCAGGU		335-357
AD-1736120	GGCAAAGUUGUGAAGCACUCA		1563-1583	UGAGUGCUUCACAACUUUGCCAC		1561-1583
AD-1736121	AUAGGAUGAUGAAGUUUAGAA		4413-4433	UUCUAAACUUCAUCAUCCUAUUU		4411-4433
AD-1736122	AUUCGUAUCUUAAAAUGGCAA		5513-5533	UUGCCAUUUUAAGAUACGAAUAC		5511-5533

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736123	CACAGCUUGGGUAAUAGCGUA		3384-3404	UACGCUAUUACCCAAGCUGUGCU		3382-3404
AD-1736124	UUUGCAACAACAUAACACUGA		492-512	UCAGUGUUAUGUUGUUGCAAAAA		490-512
AD-1736125	UGCCACCAUGUGACUUAUUGA		5153-5173	UCAAUAAGUCACAUGGUGGCAAA		5151-5173
AD-1736126	UCGAUAGAGGAAAUGAGAAAA		1499-1519	UUUUCUCAUUUCCUCUAUCGAGG		1497-1519
AD-1736127	UUUUUAAGUUAGCAGGACUUA		2152-2172	UAAGUCCUGCUAACUUAAAAAGG		2150-2172
AD-1736128	UGUAAAUAAUUAUCUGCCUAA		8696-8716	UUAGGCAGAUAAUUAUUUACAUC		8694-8716

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736129	UGGUUGUACGUGCCUCAAAUA		4010-4030	UAUUUGAGGCACGUACAACCAUA		4008-4030

Tabla 5. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena de sentido

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana del ARNm	SEQ ID NO:
AD-1735861	ususuuu(Uda)CfaAfAfCfuccauuccsusa		VPusAfsggaAfuGfGfaguuUfgAfaaaaasgsa		UCUUUUUUCAAACUCCAUUCCUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735862	ascsuuu(Cda)AfuCfUfGfucuucagasusa		VPusAfsucuGfaAfGfacagAfuGfaaagususa		UAACUUUCAUCUGUCUUCAGAUG	
AD-1735863	cscsuca(Uda)AfaCfUfUfcuccaguasasa		VPusUfsuacUfgGfAfgaagUfuAfugaggsusg		CACCUCAUAACUUCUCCAGUAAU	
AD-1735864	csuscac(Uda)AfuCfUfUfucaacauusasa		VPusUfsaauGfuUfGfaaagAfuAfgugagsgsg		CCCUCACUAUCUUUCAACAUUAU	
AD-1735865	csuscgu(Uda)AfaUfGfCfucucauccsasa		VPusUfsggaUfgAfGfagcaUfuAfacgagsusa		UACUCGUUAAUGCUCUCAUCCAC	
AD-1735866	gsusucu(Uda)CfaUfAfAfuccacuacsusa		VPusAfsguaGfuGfGfauuaUfgAfagaacsasg		CUGUUCUUCAUAAUCCACUACUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735867	gsusuga(Cda)UfuCfAfUfccaaucucsusa		VPusAfsgagAfuUfGfgaugAfaGfucaacsusc		GAGUUGACUUCAUCCAAUCUCUA	
AD-1735868	csusaca(Cda)AfaUfGfAfacuucuuasasa		VPusUfsuaaGfaAfGfucaUfuGfuguagsasa		UUCUACACAAUGAACUUCUUAAC	
AD-1735869	csascau(Cda)UfaGfAfAfuucuuaaususa		VPusAfsauuAfaGfAfauucUfaGfaugugsasc		GUCACAUCUAGAAUUCUUAAUUU	
AD-1735870	asasauc(Uda)CfuCfAfUfagcuuucususa		VPusAfsagaAfaGfCfuaugAfgAfgauuuscsu		AGAAAUCUCUCAUAGCUUUCUUU	
AD-1735871	cscsuac(Uda)AfuUfGfUfagaauuacsusa		VPusAfsguaAfuUfCfuacaAfuAfguaggsusg		CACCUACUAUUGUAGAAUUACUA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735872	asuscuu(Cda)UfuUfUfAfgugcauuasasa		VPusUfsuaaUfgCfAfcuaaAfaGfaagausgsa		UCAUCUUCUUUUAGUGCAUUAAA	
AD-1735873	csuscau(Gda)UfaCfUfCfuucugauuscsa		VPusGfsaauCfaGfAfagagUfaCfaugagscsu		AGCUCAUGUACUCUUCUGAUUCU	
AD-1735874	ususucu(Cda)UfuUfGfUfaccuuggasasa		VPusUfsuccAfaGfGfuacaAfaGfagaaasgsa		UCUUUCUCUUUGUACCUUGGAAU	
AD-1735875	usgsgcu(Uda)AfuAfCfAfucuucagasasa		VPusUfsucuGfaAfGfaguguAfuAfagccasgsa		UCUGGCUUAUACAUCUUCAGAAA	
AD-1735876	csasaaa(Cda)AfaAfAfCfuacuccuasusa		VPusAfsuagGfaGfUfaguuUfuGfuuuugsusu		AACAAAACAAAACUACUCCUAUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735877	ascsuag(Cda)AfgAfAfCfucuuaugasasa		VPusUfsucaUfaAfGfaguuCfuGfcuagusasa		UUACUAGCAGAACUCUUAUGAAA	
AD-1735878	cscsaag(Uda)CfaCfUfCfuauaauucscsa		VPusGfsgaaUfuAfUfagagUfgAfcuuggsgsa		UCCCAAGUCACUCUAUAAUUCCU	
AD-1735879	uscscau(Uda)UfuUfCfUfugucauuasusa		VPusAfsuaaUfgAfCfaagaAfaAfauggasgsa		UCUCCAUUUUUCUUGUCAUUAUG	
AD-1735880	csasaca(Cda)CfuCfAfAfcucaucuususa		VPusAfsaagAfuGfAfguugAfgGfuguugscsu		AGCAACACCUCAACUCAUCUUUU	
AD-1735881	ascsucu(Gda)AfaAfGfAfucugauuusasa		VPusUfsaaaUfcAfGfaucuUfuCfagagususu		AAACUCUGAAAGAUCUGAUUUAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735882	csusagu(Uda)CfuUfUfUfccgcaaugsasa		VPusUfscauUfgCfGfgaaaAfgAfacuagsasa		UUCUAGUUCUUUUCCGCAAUGAC	
AD-1735883	csusuuc(Ada)CfuCfUfGfaagaaaucscsa		VPusGfsgauUfuCfUfucagAfgUfgaaagsusu		AACUUUCACUCUGAAGAAAUCCG	
AD-1735884	uscsuaa(Cda)UfuUfUfCfucucuuucsusa		VPusAfsgaaAfgAfGfagaaAfaGfuuagasusa		UAUCUAACUUUUCUCUCUUUCUC	
AD-1735885	uscsuca(Ada)CfuUfUfGfugucaaagsasa		VPusUfscuuUfgAfCfacaaAfgUfugagasusa		UAUCUCAACUUUGUGUCAAAGAA	
AD-1735886	csusuca(Ada)UfaAfUfCfauuccuuusasa		VPusUfsaaaGfgAfAfugauUfaUfugaagsasc		GUCUUCAAUAAUCAUUCCUUUAA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735887	usasacu(Gda)CfuCfUfUfcguauuaasgsa		VPusCfsuuaAfuAfCfggaagAfgCfaguuasgsg		CCUAACUGCUCUUCGUAUUAAGA	
AD-1735888	uscsuuc(Uda)GfuCfAfUfaguuccaascsa		VPusGfsuugGfaAfCfuaugAfcAfgaagascsu		AGUCUUCUGUCAUAGUUCCAACA	
AD-1735889	asuscuc(Ada)GfaAfCfCfauaucugususa		VPusAfsacaGfaUfAfuggguUfcUfgagaususu		AAAUCUCAGAACCAUAUCUGUUG	
AD-1735890	usgsaau(Cda)UfaUfCfUfucauuuuascsa		VPusGfsuaaAfaUfGfaagaUfaGfauucasgsu		ACUGAAUCUAUCUUCAUUUUACU	
AD-1735891	ascscac(Uda)AfaAfCfUfuguuccuususa		VPusAfsaagGfaAfCfaaguUfuAfguggususc		GAACCACUAAACUUGUUCCUUUC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735892	asgsugu(Uda)CfuUfUfAfcuccuuacsasa		VPusUfsguaAfgGfAfguaaAfgAfacacusgsa		UCAGUGUUCUUUACUCCUUACAG	
AD-1735893	csusuua(Cda)UfcUfUfAfacaggauusasa		VPusUfsaauCfcUfGfuuaaGfaGfuaaagsgsa		UCCUUUACUCUUAACAGGAUUAU	
AD-1735894	usasuac(Cda)UfaAfGfAfacauauuascsa		VPusGfsuaaUfaUfGfucuUfaGfguauasasg		CUUAUACCUAAGAACAUAUUACA	
AD-1735895	csusucu(Ada)CfuGfAfGfaugauccasasa		VPusUfsuggAfuCfAfucucAfgUfagaagsasa		UUCUUCUACUGAGAUGAUCCAAG	
AD-1735896	csusgua(Uda)UfuUfCfUfcauagagusasa		VPusUfsacuCfuAfUfgagaAfaAfuacagsasa		UUCUGUAUUUUCUCAUAGAGUAC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735897	ascsuuu(Uda)CfuCfUfUfucaguugusasa		VPusUfsacaAfcUfGfaaagAfgAfaaagusasu		AUACUUUUCUCUUUCAGUUGUAG	
AD-1735898	asusuaa(Uda)UfuCfUfAfgucugugasasa		VPusUfsucaCfaGfAfcuagAfaAfuuaausgsa		UCAUUAAUUUCUAGUCUGUGAAA	
AD-1735899	csuscug(Uda)AfuAfAfGfagguuucascsa		VPusGfsugaAfaCfCfucuuAfuAfcagagsasa		UUCUCUGUAUAAGAGGUUUCACC	
AD-1735900	gsascuu(Uda)CfaAfAfGfuacuaauascsa		VPusGfsuauUfaGfUfacuuUfgAfaagucsasa		UUGACUUUCAAAGUACUAAUACU	
AD-1735901	ususugc(Cda)AfuUfAfUfacaaaguususa		VPusAfsaacUfuUfGfuauaAfuGfgcaaascsa		UGUUUGCCAUUAUACAAAGUUUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735902	gsasaca(Cda)UfaUfCfGfacauaccuscsa		VPusGfsaggUfaUfGfucgaUfaGfuguucsasg		CUGAACACUAUCGACAUACCUCA	
AD-1735903	usasgaa(Uda)GfaCfAfUfuuacuaausasa		VPusUfsauuAfgUfAfaaugUfcAfuucuascsg		CGUAGAAUGACAUUUACUAAUAU	
AD-1735904	asasgcu(Ada)CfuUfAfGfaaauguuusasa		VPusUfsaaaCfaUfUfucuaAfgUfagcuusgsu		ACAAGCUACUUAGAAAUGUUUAG	
AD-1735905	cscsuua(Gda)UfaCfUfCfucagagaususa		VPusAfsaucUfcUfGfagagUfaCfuaaggsgsa		UCCCUUAGUACUCUCAGAGAUUA	
AD-1735906	usgsaau(Gda)CfaCfAfCfuaacguaasusa		VPusAfsuuaCfgUfUfagugUfgCfauucasasg		CUUGAAUGCACACUAACGUAAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735907	asasgcc(Uda)AfaUfGfAfugauaauusasa		VPusUfsaauUfaUfCfaucaUfuAfggcuususg		CAAAGCCUAAUGAUGAUAAUUAU	
AD-1735908	asasacu(Uda)UfuUfAfCfuaucccausasa		VPusUfsaugGfgAfUfaguaAfaAfaguuuscsc		GGAAACUUUUUACUAUCCCAUAU	
AD-1735909	csusagc(Uda)GfaUfAfCfucuuaagusasa		VPusUfsacuUfaAfGfaguaUfcAfgcuagscsu		AGCUAGCUGAUACUCUUAAGUAU	
AD-1735910	asgscau(Gda)AfaAfAfGfauaacucusasa		VPusUfsagaGfuUfAfucuuUfuCfaugcusgsc		GCAGCAUGAAAAGAUAACUCUAA	
AD-1735911	usasagc(Cda)AfuUfAfUfgcuauuagsusa		VPusAfscuaAfuAfGfcauaAfuGfgcuuasgsu		ACUAAGCCAUUAUGCUAUUAGUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735912	uscsuag(Cda)UfuUfUfAfgcuaacausasa		VPusUfsaugUfuAfGfcuaaAfaGfcuagasasu		AUUCUAGCUUUUAGCUAACAUAU	
AD-1735913	gsusgug(Ada)UfuCfUfUfcaaacuucsasa		VPusUfsgaaGfuUfUfgaagAfaUfcacacsasa		UUGUGUGAUUCUUCAAACUUCAC	
AD-1735914	uscsucc(Ada)GfaCfCfUfaacaguuususa		VPusAfsaaaCfuGfUfuaggUfcUfggagasgsa		UCUCUCCAGACCUAACAGUUUUA	
AD-1735915	csusuuu(Uda)UfuCfAfUfcuagccuusgsa		VPusCfsaagGfcUfAfgaugAfaAfaaaagsasa		UUCUUUUUUUCAUCUAGCCUUGC	
AD-1735916	csasaaa(Uda)AfaUfUfCfuugacaucsusa		VPusAfsgauGfuCfAfagaaUfuAfuuuugsasc		GUCAAAAUAAUUCUUGACAUCUA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735917	gscsauc(Ada)CfuUfUfCfugaaaauasasa		VPusUfsuauUfuUfCfagaaAfgUfgaugcsusg		CAGCAUCACUUUCUGAAAAUAAG	
AD-1735918	uscsuuu(Uda)GfuGfAfAfacauacuasusa		VPusAfsuagUfaUfGfuuucAfcAfaaagasusg		CAUCUUUUGUGAAACAUACUAUU	
AD-1735919	csusauu(Uda)CfuUfCfCfauaggcuasasa		VPusUfsuagCfcUfAfuggaAfgAfaauagsasa		UUCUAUUUCUUCCAUAGGCUAAA	
AD-1735920	csusuca(Ada)UfgAfAfGfuguuaacasasa		VPusUfsuguUfaAfCfacuuCfaUfugaagsasg		CUCUUCAAUGAAGUGUUAACAAC	
AD-1735921	ususugc(Cda)UfuCfAfUfucuacuuuscsa		VPusGfsaaaGfuAfGfaaugAfaGfgcaaasasc		GUUUUGCCUUCAUUCUACUUUCU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735922	asgsguu(Uda)UfuAfAfAfuguccuaasasa		VPusUfsuuaGfgAfCfauuuAfaAfaaccusgsa		UCAGGUUUUUAAAUGUCCUAAAA	
AD-1735923	gsasaua(Uda)CfuUfUfGfaguccuucsasa		VPusUfsgaaGfgAfCfucaaAfgAfuauucsasc		GUGAAUAUCUUUGAGUCCUUCAA	
AD-1735924	gsasaca(Cda)UfuCfCfAfaagauuaasusa		VPusAfsuuaAfuCfUfuuggAfaGfuguucsasg		CUGAACACUUCCAAAGAUUAAUC	
AD-1735925	csusaaa(Uda)UfuUfGfUfcuaacaaasusa		VPusAfsuuuGfuUfAfgacaAfaAfuuuagsgsc		GCCUAAAUUUUGUCUAACAAAUG	
AD-1735926	gsusaaa(Cda)AfaCfUfUfaaaauugcsusa		VPusAfsgcaAfuUfUfuaagUfuGfuuuacsusc		GAGUAAACAACUUAAAAUUGCUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735927	asasaau(Ada)AfuUfUfAfcucacucasgsa		VPusCfsugaGfuGfAfguaaAfuUfauuuusasg		CUAAAAUAAUUUACUCACUCAGA	
AD-1735928	gsascau(Cda)UfaUfUfCfuguuggucsusa		VPusAfsgacCfaAfCfagaaUfaGfaugucsasg		CUGACAUCUAUUCUGUUGGUCUG	
AD-1735929	usasacu(Gda)AfgUfAfGfucuuauaususa		VPusAfsauaUfaAfGfacuaCfuCfaguuasgsg		CCUAACUGAGUAGUCUUAUAUUU	
AD-1735930	uscsugg(Ada)AfuUfUfAfgccuucuasasa		VPusUfsuagAfaGfGfcuaaAfuUfccagascsg		CGUCUGGAAUUUAGCCUUCUAAU	
AD-1735931	ascsaug(Cda)CfuUfGfAfacucuugasasa		VPusUfsucaAfgAfGfucaAfgGfcaugususu		AAACAUGCCUUGAACUCUUGAAC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735932	asuscaa(Gda)CfaCfUfUfcuugcacususa		VPusAfsaguGfcAfAfgaagUfgCfuugaususu		AAAUCAAGCACUUCUUGCACUUG	
AD-1735933	csusugc(Uda)UfuUfCfAfucuuuauascsa		VPusGfsuauAfaAfGfaugaAfaAfgcaagsusg		CACUUGCUUUUCAUCUUUAUACU	
AD-1735934	ususuuc(Uda)CfcCfUfAfuguaauauscsa		VPusGfsauaUfuAfCfauagGfgAfgaaaasgsc		GCUUUUCUCCCUAUGUAAUAUCU	
AD-1735935	usgscuu(Uda)CfuUfCfUfaugucuaasasa		VPusUfsuuaGfaCfAfuagaAfgAfaagcasusa		UAUGCUUUCUUCUAUGUCUAAAA	
AD-1735936	ascscug(Cda)UfuAfGfCfaaaucgucsusa		VPusAfsgacGfaUfUfugcuAfaGfcaggususc		GAACCUGCUUAGCAAAUCGUCUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735937	asusauu(Cda)CfuCfUfAfcccuuucascsa		VPusGfsugaAfaGfGfguagAfgGfaauauscsu		AGAUAUUCCUCUACCCUUUCACA	
AD-1735938	uscscca(Cda)UfuUfUfCfuuuggguususa		VPusAfsaacCfcAfAfagaaAfaGfugggasusu		AAUCCCACUUUUCUUUGGGUUUC	
AD-1735939	asgsgcu(Uda)CfuUfGfUfauauacuusasa		VPusUfsaagUfaUfAfuacaAfgAfagccusgsc		GCAGGCUUCUUGUAUAUACUUAU	
AD-1735940	asasacu(Uda)GfaUfCfUfguguuucasgsa		VPusCfsugaAfaCfAfcagaUfcAfaguuusgsa		UCAAACUUGAUCUGUGUUUCAGG	
AD-1735941	ususugc(Uda)UfuAfAfUfgcuaaauuscsa		VPusGfsaauUfuAfGfcauuAfaAfgcaaasasg		CUUUUGCUUUAAUGCUAAAUUCC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735942	asgsacu(Ada)GfcUfGfUfuauuuguasusa		VPusAfsuacAfaAfUfaacaGfcUfagucususu		AAAGACUAGCUGUUAUUUGUAUU	
AD-1735943	ususccu(Ada)CfuUfUfCfccuugaausasa		VPusUfsauuCfaAfGfggaaAfgUfaggaasgsc		GCUUCCUACUUUCCCUUGAAUAG	
AD-1735944	csasgaa(Cda)UfgAfAfUfgcucaaguscsa		VPusGfsacuUfgAfGfcauuCfaGfuucugsgsa		UCCAGAACUGAAUGCUCAAGUCU	
AD-1735945	uscsuug(Uda)UfaCfUfAfauuucucasusa		VPusAfsugaGfaAfAfuuagUfaAfcaagasasc		GUUCUUGUUACUAAUUUCUCAUA	
AD-1735946	csuscag(Uda)GfaUfAfGfccuuuauascsa		VPusGfsuauAfaAfGfgcuaUfcAfcugagsusu		AACUCAGUGAUAGCCUUUAUACC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735947	ususuua(Uda)GfcUfCfCfuaaaacauscsa		VPusGfsaugUfuUfUfaggaGfcAfuaaaasgsa		UCUUUUAUGCUCCUAAAACAUCU	
AD-1735948	ususcuc(Cda)UfuAfGfGfuuauguucsasa		VPusUfsgaaCfaUfAfaccuAfaGfgagaasusu		AAUUCUCCUUAGGUUAUGUUCAG	
AD-1735949	asusugc(Uda)CfaUfCfGfagacauaasasa		VPusUfsuuaUfgUfCfucgaUfgAfgcaausasg		CUAUUGCUCAUCGAGACAUAAAA	
AD-1735950	cscsuuu(Gda)UfaCfAfUfacacacuusasa		VPusUfsaagUfgUfGfuaugUfaCfaaaggsasa		UUCCUUUGUACAUACACACUUAG	
AD-1735951	ususgaa(Cda)CfaAfGfAfgcacaugasasa		VPusUfsucaUfgUfGfcucuUfgGfuucaasgsu		ACUUGAACCAAGAGCACAUGAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735952	uscsagg(Gda)AfuUfUfUfaaagucuasasa		VPusUfsuagAfcUfUfuaaaAfuCfccugasgsg		CCUCAGGGAUUUUAAAGUCUAAU	
AD-1735953	usascuu(Gda)CfuUfAfUfaaagugausasa		VPusUfsaucAfcUfUfuauaAfgCfaaguascsc		GGUACUUGCUUAUAAAGUGAUAG	
AD-1735954	asusgca(Uda)CfuAfAfAfccuaccuusgsa		VPusCfsaagGfuAfGfguuuAfgAfugcausgsc		GCAUGCAUCUAAACCUACCUUGA	
AD-1735955	ususggg(Ada)AfaAfCfAfcuauuaugsasa		VPusUfscauAfaUfAfgguguUfuUfcccaasgsu		ACUUGGGAAAACACUAUUAUGAA	
AD-1735956	asasacu(Cda)CfaAfAfGfagaaaugasasa		VPusUfsucaUfuUfCfucuuUfgGfaguuusgsa		UCAAACUCCAAAGAGAAAUGAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735957	asusggg(Cda)AfuUfUfUfucaaaacasusa		VPusAfsuguUfuUfGfaaaAfuGfcccausasu		AUAUGGGCAUUUUUCAAAACAUU	
AD-1735958	asusaau(Gda)GfaAfCfUfuggacucasasa		VPusUfsugaGfuCfCfaaguUfcCfauuauscsu		AGAUAAUGGAACUUGGACUCAAC	
AD-1735959	usgsugu(Ada)GfaUfGfAfcgaaaccasasa		VPusUfsuggUfuUfCfgucaUfcUfacacasasa		UUUGUGUAGAUGACGAAACCAAG	
AD-1735960	ususcua(Cda)CfuCfAfAfagauaagascsa		VPusGfsucuUfaUfCfuuugAfgGfuagaascsa		UGUUCUACCUCAAAGAUAAGACA	
AD-1735961	asgsaag(Gda)CfaUfAfUfugaguuaususa		VPusAfsauaAfcUfCfaauaUfgCfcuucusasa		UUAGAAGGCAUAUUGAGUUAUUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735962	asusgga(Gda)UfuUfUfUfcugcuauususa		VPusAfsaauAfgCfAfgaaaAfaCfuccausgsu		ACAUGGAGUUUUUCUGCUAUUUU	
AD-1735963	uscsagu(Uda)UfcUfCfAfuuaguuugsusa		VPusAfscaaAfcUfAfaugaGfaAfacugasgsg		CCUCAGUUUCUCAUUAGUUUGUC	
AD-1735964	csusgca(Uda)AfuAfUfAfagaacgaasasa		VPusUfsuucGfuUfCfuuauAfuAfugcagsasa		UUCUGCAUAUAUAAGAACGAAAU	
AD-1735965	usgsagc(Cda)AfaAfAfUfauuaaauuscsa		VPusGfsaauUfuAfAfuauuUfuGfgcucasgsa		UCUGAGCCAAAAUAUUAAAUUCU	
AD-1735966	asgsaau(Gda)AfuAfUfUfuccuguuususa		VPusAfsaaaCfaGfGfaaauAfuCfauucususg		CAAGAAUGAUAUUUCCUGUUUUA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735967	gsusgcu(Cda)UfaUfAfUfaaaucuucscsa		VPusGfsgaaGfaUfUfuauaUfaGfagcacsasa		UUGUGCUCUAUAUAAAUCUUCCC	
AD-1735968	ususuac(Ada)GfaGfAfAfgcaucuuasusa		VPusAfsuaaGfaUfGfcuucUfcUfguaaasasu		AUUUUACAGAGAAGCAUCUUAUU	
AD-1735969	gsuscuu(Gda)AfgUfUfCfugcaugacsasa		VPusUfsgucAfuGfCfagaaCfuCfaagacsasu		AUGUCUUGAGUUCUGCAUGACAG	
AD-1735970	csusuca(Ada)AfuCfUfAfuaauuuuascsa		VPusGfsuaaAfaUfUfauagAfuUfugaagsgsg		CCCUUCAAAUCUAUAAUUUUACU	
AD-1735971	gsasagc(Ada)UfaUfAfGfaacucuaususa		VPusAfsauaGfaGfUfucuaUfaUfgcuucsasc		GUGAAGCAUAUAGAACUCUAUUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735972	gsasgcu(Gda)CfuUfCfUfaaauaacasasa		VPusUfsuguUfaUfUfuagaAfgCfagcucsusc		GAGAGCUGCUUCUAAAUAACAAA	
AD-1735973	usgsacu(Gda)UfaUfUfUfccugaucasusa		VPusAfsugaUfcAfGfgaaaUfaCfagucascsa		UGUGACUGUAUUUCCUGAUCAUU	
AD-1735974	gsusucu(Gda)AfaGfGfAfuauacuucsusa		VPusAfsgaaGfuAfUfauccUfuCfagaacsgsc		GCGUUCUGAAGGAUAUACUUCUG	
AD-1735975	gsusgaa(Gda)CfaUfGfAfuucaauacsusa		VPusAfsguaUfuGfAfaucaUfgCfuucacsasg		CUGUGAAGCAUGAUUCAAUACUG	
AD-1735976	asasugc(Uda)GfcUfUfCfacagauuususa		VPusAfsaaaUfcUfGfugaaGfcAfgcauuscsg		CGAAUGCUGCUUCACAGAUUUUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735977	usgsugg(Gda)UfuAfUfGfuuaaucugsasa		VPusUfscagAfuUfAfacauAfaCfccacasgsu		ACUGUGGGUUAUGUUAAUCUGAA	
AD-1735978	gsasgua(Cda)AfgAfAfGfaaugcucasusa		VPusAfsugaGfcAfUfucuuCfuGfuacucsasc		GUGAGUACAGAAGAAUGCUCAUG	
AD-1735979	csusgua(Uda)UfuCfAfUfccuagauususa		VPusAfsaauCfuAfGfgaugAfaAfuacagscsu		AGCUGUAUUUCAUCCUAGAUUUU	
AD-1735980	asasucu(Gda)GfuAfAfAfugcuggaasasa		VPusUfsuucCfaGfCfauuuAfcCfagauusgsc		GCAAUCUGGUAAAUGCUGGAAAA	
AD-1735981	usgscuc(Ada)GfaUfUfAfccugaucgsusa		VPusAfscgaUfcAfGfguaaUfcUfgagcasasu		AUUGCUCAGAUUACCUGAUCGUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735982	gsascag(Cda)UfaUfGfGfaguuugcgsusa		VPusAfscgcAfaAfCfuccaUfaGfcugucsasg		CUGACAGCUAUGGAGUUUGCGUG	
AD-1735983	usasgaa(Cda)AfuGfCfUfcacuuacasasa		VPusUfsuguAfaGfUfgagcAfuGfuucuasusa		UAUAGAACAUGCUCACUUACAAA	
AD-1735984	asusuau(Gda)CfuUfCfAfuuucacuasusa		VPusAfsuagUfgAfAfaugaAfgCfauaauscsa		UGAUUAUGCUUCAUUUCACUAUG	
AD-1735985	csasaca(Gda)CfaAfGfUfcauaaaagsusa		VPusAfscuuUfuAfUfgacuUfgCfuguugsgsu		ACCAACAGCAAGUCAUAAAAGUA	
AD-1735986	ususguc(Uda)GfaAfAfAfugucuuuasasa		VPusUfsuaaAfgAfCfauuuUfcAfgacaasusg		CAUUGUCUGAAAAUGUCUUUAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735987	usgsuug(Gda)UfuCfAfAfaggacaaususa		VPusAfsauuGfuCfCfuugAfaCfcaacasgsa		UCUGUUGGUUCAAAGGACAAUUG	
AD-1735988	uscsuaa(Ada)CfuUfUfAfauauaucgsasa		VPusUfscgaUfaUfAfuuaaAfgUfuuagasgsc		GCUCUAAACUUUAAUAUAUCGAA	
AD-1735989	asasgug(Ada)AfaCfAfUfgacugucgsusa		VPusAfscgaCfaGfUfcaugUfuUfcacuusasa		UUAAGUGAAACAUGACUGUCGUG	
AD-1735990	asuscgu(Cda)CfaUfAfCfaguuuucasusa		VPusAfsugaAfaAfCfuguaUfgGfacgausasu		AUAUCGUCCAUACAGUUUUCAUU	
AD-1735991	csusuca(Gda)GfaAfAfUfaguaggaasasa		VPusUfsuucCfuAfCfuauuUfcCfugaagscsa		UGCUUCAGGAAAUAGUAGGAAAA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735992	csasccc(Uda)UfuCfUfGfuaaggacusgsa		VPusCfsaguCfcUfUfacagAfaAfgggugsgsg		CCCACCCUUUCUGUAAGGACUGU	
AD-1735993	asasaga(Gda)AfuAfCfCfugacauccsusa		VPusAfsggaUfgUfCfagguAfuCfucuuususg		CAAAAGAGAUACCUGACAUCCUG	
AD-1735994	asusgag(Cda)AfuUfAfAfuguuuucusgsa		VPusCfsagaAfaAfCfauuaAfuGfcucaususa		UAAUGAGCAUUAAUGUUUUCUGA	
AD-1735995	usgsaca(Uda)UfuUfUfUfcucauagasasa		VPusUfsucuAfuGfAfgaaaAfaAfugucasasc		GUUGACAUUUUUUCUCAUAGAAA	
AD-1735996	csasgag(Ada)UfuAfAfAfugacuacusasa		VPusUfsaguAfgUfCfauuuAfaUfcucugsasu		AUCAGAGAUUAAAUGACUACUAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1735997	gscsugu(Cda)AfaAfUfGfuuauauugsusa		VPusAfscaaUfaUfAfacauUfuGfacagcsasu		AUGCUGUCAAAUGUUAUAUUGUU	
AD-1735998	asasuau(Ada)AfuAfCfUfacagcaaasasa		VPusUfsuuuGfcUfGfuaguAfuUfauauuscsc		GGAAUAUAAUACUACAGCAAAAU	
AD-1735999	gsgsugu(Cda)UfaAfAfUfauaauuucsasa		VPusUfsgaaAfuUfAfuauuUfaGfacaccscsu		AGGGUGUCUAAAUAUAAUUUCAU	
AD-1736000	csuscuu(Uda)AfuAfCfAfaaaugagasgsa		VPusCfsucuCfaUfUfuguAfuAfaagagsasa		UUCUCUUUAUACAAAAUGAGAGU	
AD-1736001	gscsagu(Ada)CfcAfAfAfugaauaaasasa		VPusUfsuuuAfuUfCfauuuGfgUfacugcsusa		UAGCAGUACCAAAUGAAUAAAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736002	ususguu(Gda)GfuAfCfAfcaagguaasasa		VPusUfsuuaCfcUfUfguguAfcCfaacaasusc		GAUUGUUGGUACACAAGGUAAAC	
AD-1736003	csuscuu(Ada)UfuUfAfAfcuuaaccgsusa		VPusAfscggUfuAfAfguuaAfaUfaagagsusu		AACUCUUAUUUAACUUAACCGUC	
AD-1736004	usgscuu(Gda)AfuGfAfUfacaaugaasusa		VPusAfsuucAfuUfGfuaucAfuCfaagcasusu		AAUGCUUGAUGAUACAAUGAAUG	
AD-1736005	asascug(Gda)GfaAfAfGfacaauuugsasa		VPusUfscaaAfuUfGfucuuUfcCfcaguusasc		GUAACUGGGAAAGACAAUUUGAA	
AD-1736006	csusccu(Uda)AfuAfUfGfacuauuugsasa		VPusUfscaaAfuAfGfucauAfuAfaggagscsc		GGCUCCUUAUAUGACUAUUUGAA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736007	asgsuca(Uda)GfcUfAfAfccaauggasasa		VPusUfsuccAfuUfGfguuaGfcAfugacusgsa		UCAGUCAUGCUAACCAAUGGAAA	
AD-1736008	cscsuga(Ada)GfuCfAfCfacagcuaasusa		VPusAfsuuaGfcUfGfugugAfcUfucaggsasc		GUCCUGAAGUCACACAGCUAAUG	
AD-1736009	ususgcu(Gda)CfuGfAfCfaacaaagasusa		VPusAfsucuUfuGfUfugucAfgCfagcaasusg		CAUUGCUGCUGACAACAAAGAUA	
AD-1736010	usascug(Ada)CfuUfUfGfccuguaaasgsa		VPusCfsuuuAfcAfGfgcaaAfgUfcaguasasu		AUUACUGACUUUGCCUGUAAAGA	
AD-1736011	asasucc(Cda)UfaUfUfUfuaaaauucscsa		VPusGfsgaaUfuUfUfaaaUfaGfggauusgsu		ACAAUCCCUAUUUUAAAAUUCCC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736012	gsusgcc(Uda)UfaGfGfAfgauuacccsusa		VPusAfsgggUfaAfUfcuccUfaAfggcacsusc		GAGUGCCUUAGGAGAUUACCCUU	
AD-1736013	gsascaa(Uda)CfuAfAfAfuauaucauscsa		VPusGfsaugAfuAfUfauuuAfgAfuugucsusg		CAGACAAUCUAAAUAUAUCAUCA	
AD-1736014	usgsuga(Uda)AfaUfGfAfacaccguasasa		VPusUfsuacGfgUfGfucaUfuAfucacasasg		CUUGUGAUAAUGAACACCGUAAG	
AD-1736015	uscsacc(Gda)UfuGfUfAfaagacuuususa		VPusAfsaaaGfuCfUfuuacAfaCfggugasusu		AAUCACCGUUGUAAAGACUUUUU	
AD-1736016	ususaga(Gda)AfaGfCfUfuccugacasusa		VPusAfsuguCfaGfGfaagcUfuCfucuaasusc		GAUUAGAGAAGCUUCCUGACAUC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736017	asascag(Uda)AfaAfGfAfaaugcuacsusa		VPusAfsguaGfcAfUfuucuUfuAfcuguusasu		AUAACAGUAAAGAAAUGCUACUU	
AD-1736018	usasugu(Uda)CfuGfAfCfuugagagususa		VPusAfsacuCfuCfAfagucAfgAfacauasasa		UUUAUGUUCUGACUUGAGAGUUA	
AD-1736019	ususaga(Gda)CfaUfGfCfuaucuuuasgsa		VPusCfsuaaAfgAfUfagcaUfgCfucuaasusu		AAUUAGAGCAUGCUAUCUUUAGG	
AD-1736020	usasguc(Uda)UfuGfAfUfugaaauaasgsa		VPusCfsuuaUfuUfCfaaucAfaAfgacuasusg		CAUAGUCUUUGAUUGAAAUAAGU	
AD-1736021	ususggu(Ada)AfaCfGfAfgauuuaacsasa		VPusUfsguuAfaAfUfcucgUfuUfaccaasasg		CUUUGGUAAACGAGAUUUAACAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736022	gsuscug(Ada)AfaAfUfUfgcuuucaususa		VPusAfsaugAfaAfGfcaauUfuUfcagacscsu		AGGUCUGAAAAUUGCUUUCAUUU	
AD-1736023	asusgaa(Cda)UfuGfUfUfgccuuguasasa		VPusUfsuacAfaGfGfcaacAfaGfuucausgsc		GCAUGAACUUGUUGCCUUGUAAA	
AD-1736024	gsgsgca(Ada)UfaAfAfCfuguaucaasasa		VPusUfsuugAfuAfCfaguuUfaUfugcccsasa		UUGGGCAAUAAACUGUAUCAAAA	
AD-1736025	ascsaug(Uda)UfaGfCfAfuauaaugusasa		VPusUfsacaUfuAfUfaugcUfaAfcaugusasc		GUACAUGUUAGCAUAUAAUGUAU	
AD-1736026	usgsuga(Gda)AfgUfAfUfagaauuucsusa		VPusAfsgaaAfuUfCfuauaCfuCfucacasgsu		ACUGUGAGAGUAUAGAAUUUCUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736027	asusccu(Uda)CfaUfUfUfggcacuausasa		VPusUfsauaGfuGfCfcaaaUfgAfaggaususa		UAAUCCUUCAUUUGGCACUAUAG	
AD-1736028	ascsauu(Uda)AfgAfAfAfguagcuuusasa		VPusUfsaaaGfcUfAfcuuuCfuAfaaugusgsu		ACACAUUUAGAAAGUAGCUUUAU	
AD-1736029	asascug(Uda)UfcUfAfUfaaagcaaasgsa		VPusCfsuuuGfcUfUfuauaGfaAfcaguusasa		UUAACUGUUCUAUAAAGCAAAGC	
AD-1736030	cscsucc(Ada)GfaGfAfUfgaaagaucsusa		VPusAfsgauCfuUfUfcaucUfcUfggaggsasg		CUCCUCCAGAGAUGAAAGAUCUU	
AD-1736031	ususguu(Uda)AfaCfUfAfugacuccusasa		VPusUfsaggAfgUfCfauagUfuAfaacaascsa		UGUUGUUUAACUAUGACUCCUAA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736032	csusguu(Uda)GfaCfAfAfugcuuugususa		VPusAfsacaAfaGfCfauugUfcAfaacagsasa		UUCUGUUUGACAAUGCUUUGUUC	
AD-1736033	usgsucc(Uda)AfaAfAfGfaaauuuuuscsa		VPusGfsaaaAfaUfUfucuuUfuAfggacasasc		GUUGUCCUAAAAGAAAUUUUUCU	
AD-1736034	ascsaga(Uda)UfgAfAfCfaaagaacususa		VPusAfsaguUfcUfUfuguuCfaAfucugusasg		CUACAGAUUGAACAAAGAACUUA	
AD-1736035	gsusuua(Ada)CfcUfGfUfccaaacuuscsa		VPusGfsaagUfuUfGfgacaGfgUfuaaacsgsa		UCGUUUAACCUGUCCAAACUUCU	
AD-1736036	csasaaa(Uda)GfuUfUfAfacuuuaccsasa		VPusUfsgguAfaAfGfuuaaAfcAfuuuugsgsu		ACCAAAAUGUUUAACUUUACCAA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736037	uscscca(Uda)UfgUfGfUfaauauuuasusa		VPusAfsuaaAfuAfUfuacaCfaAfugggascsu		AGUCCCAUUGUGUAAUAUUUAUU	
AD-1736038	gsusugg(Gda)UfaAfAfUfaugcuuaususa		VPusAfsauaAfgCfAfuauuUfaCfccaacsasu		AUGUUGGGUAAAUAUGCUUAUUG	
AD-1736039	csasggg(Uda)UfgUfCfUfuugagucusgsa		VPusCfsagaCfuCfAfaagaCfaAfcccugsasg		CUCAGGGUUGUCUUUGAGUCUGC	
AD-1736040	gscsuaa(Ada)AfuCfCfAfacugcaaususa		VPusAfsauuGfcAfGfuuggAfuUfuuagcscsc		GGGCUAAAAUCCAACUGCAAUUG	
AD-1736041	csasgga(Cda)UfgAfAfGfuguguaugsusa		VPusAfscauAfcAfCfacuuCfaGfuccugsgsc		GCCAGGACUGAAGUGUGUAUGUC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736042	gsasgua(Cda)CfaAfUfUfgccuuauusasa		VPusUfsaauAfaGfGfcaauUfgGfuacucscsu		AGGAGUACCAAUUGCCUUAUUAU	
AD-1736043	asasgug(Cda)CfuAfUfGfugaagugasusa		VPusAfsucaCfuUfCfacauAfgGfcacuususu		AAAAGUGCCUAUGUGAAGUGAUU	
AD-1736044	usasaca(Ada)UfaAfUfAfgaacugccsasa		VPusUfsggcAfgUfUfcuauUfaUfuguuasgsg		CCUAACAAUAAUAGAACUGCCAG	
AD-1736045	gscsugu(Uda)CfcAfUfAfccauugcususa		VPusAfsagcAfaUfGfguauGfgAfacagcsasg		CUGCUGUUCCAUACCAUUGCUUU	
AD-1736046	usasgac(Uda)GfgAfGfAfagauuauuscsa		VPusGfsaauAfaUfCfuucuCfcAfgucuasgsa		UCUAGACUGGAGAAGAUUAUUCA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736047	ususcca(Ada)CfaGfCfAfucaccaaasusa		VPusAfsuuuGfgUfGfaugcUfgUfuggaasgsg		CCUUCCAACAGCAUCACCAAAUG	
AD-1736048	usasauu(Gda)GfuAfCfAfgauucugususa		VPusAfsacaGfaAfUfcuguAfcCfaauuascsa		UGUAAUUGGUACAGAUUCUGUUG	
AD-1736049	gsasgaa(Ada)CfaUfUfAfuuuguuguscsa		VPusGfsacaAfcAfAfauaaUfgUfuucucsusu		AAGAGAAACAUUAUUUGUUGUCA	
AD-1736050	csgscuc(Uda)CfaAfUfUfgcuaguggsusa		VPusAfsccaCfuAfGfcaauUfgAfgagcgscsc		GGCGCUCUCAAUUGCUAGUGGUC	
AD-1736051	csgsgua(Uda)CfaGfAfAfacagcaaasusa		VPusAfsuuuGfcUfGfuuucUfgAfuaccgsusc		GACGGUAUCAGAAACAGCAAAUA	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736052	cscscag(Ada)CfaUfAfAfuuuuauaususa		VPusAfsauaUfaAfAfauuaUfgUfcugggsasg		CUCCCAGACAUAAUUUUAUAUUU	
AD-1736053	usasgua(Cda)AfuUfUfUfgagguauususa		VPusAfsaauAfcCfUfcaaaAfuGfuacuasasc		GUUAGUACAUUUUGAGGUAUUUU	
AD-1736054	asasaug(Cda)UfaUfUfGfauaacagusasa		VPusUfsacuGfuUfAfucaaUfaGfcauuusasc		GUAAAUGCUAUUGAUAACAGUAA	
AD-1736055	usasgcu(Gda)AfaUfUfUfgggacuausgsa		VPusCfsauaGfuCfCfcaaaUfuCfagcuasusc		GAUAGCUGAAUUUGGGACUAUGU	
AD-1736056	asusugu(Gda)GfuUfUfUfcaaagauasusa		VPusAfsuauCfuUfUfgaaaAfcCfacaausgsg		CCAUUGUGGUUUUCAAAGAUAUU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736057	cscsugg(Uda)UfgCfAfGfuaucugaasasa		VPusUfsuucAfgAfUfacugCfaAfccaggsusu		AACCUGGUUGCAGUAUCUGAAAA	
AD-1736058	usasgaa(Uda)GfgUfUfGfuugagcuasasa		VPusUfsuagCfuCfAfacaaCfcAfuucuascsa		UGUAGAAUGGUUGUUGAGCUAAG	
AD-1736059	csusggc(Cda)AfuCfAfUfuauuacugsusa		VPusAfscagUfaAfUfaaugAfuGfgccagscsu		AGCUGGCCAUCAUUAUUACUGUG	
AD-1736060	ususgac(Ada)GfaUfAfAfaauacgaasgsa		VPusCfsuucGfuAfUfuuuaUfcUfgucaasusu		AAUUGACAGAUAAAAUACGAAGU	
AD-1736061	uscsaca(Ada)AfcAfCfAfucauuacasasa		VPusUfsuguAfaUfGfaguGfuUfugugasasu		AUUCACAAACACAUCAUUACAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736062	cscsaug(Ada)UfuGfUfAfugaaaauasgsa		VPusCfsuauUfuUfCfauacAfaUfcauggsasa		UUCCAUGAUUGUAUGAAAAUAGU	
AD-1736063	csascag(Ada)GfuAfAfUfgaauauuusasa		VPusUfsaaaUfaUfUfcauuAfcUfcugugsusc		GACACAGAGUAAUGAAUAUUUAA	
AD-1736064	asgscug(Cda)UfuAfGfUfggaagaugsusa		VPusAfscauCfuUfCfcacuAfaGfcagcuscsc		GGAGCUGCUUAGUGGAAGAUGUA	
AD-1736065	usasgcu(Cda)UfgUfGfUfgcugauacscsa		VPusGfsguaUfcAfGfcacaCfaGfagcuasgsa		UCUAGCUCUGUGUGCUGAUACCU	
AD-1736066	csasuuc(Gda)AfgAfGfAfauaugagcsusa		VPusAfsgcuCfaUfAfuucuCfuCfgaaugsusa		UACAUUCGAGAGAAUAUGAGCUG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736067	asusgca(Uda)UfuUfCfUfgaaaaugusasa		VPusUfsacaUfuUfUfcagaAfaAfugcausasc		GUAUGCAUUUUCUGAAAAUGUAU	
AD-1736068	gsusuuc(Gda)AfcCfAfAfguaucccasasa		VPusUfsuggGfaUfAfcuugGfuCfgaaacsusu		AAGUUUCGACCAAGUAUCCCAAA	
AD-1736069	uscsuug(Cda)UfuGfCfCfacaauaucsgsa		VPusCfsgauAfuUfGfuggcAfaGfcaagasusa		UAUCUUGCUUGCCACAAUAUCGG	
AD-1736070	gsgsgua(Cda)AfaGfAfGfggaauacasasa		VPusUfsuguAfuUfCfccucUfuGfuacccsgsa		UCGGGUACAAGAGGGAAUACAAA	
AD-1736071	gsgsuga(Uda)CfaAfAfUfccugugucsusa		VPusAfsgacAfcAfGfgauuUfgAfucaccsusg		CAGGUGAUCAAAUCCUGUGUCUC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736072	csasgug(Gda)GfuUfUfCfuaggauagsgsa		VPusCfscuaUfcCfUfagaaAfcCfcacugsusc		GACAGUGGGUUUCUAGGAUAGGU	
AD-1736073	asascua(Ada)GfuAfUfUfuuuaaggascsa		VPusGfsuccUfuAfAfaaauAfcUfuaguusasc		GUAACUAAGUAUUUUUAAGGACA	
AD-1736074	csasuaa(Uda)GfuGfAfUfuguuaaaususa		VPusAfsauuUfaAfCfaaucAfcAfuuaugsgsg		CCCAUAAUGUGAUUGUUAAAUUU	
AD-1736075	gsasgaa(Gda)AfaUfUfAfagaaaacuscsa		VPusGfsaguUfuUfCfuuaaUfuCfuucucsasa		UUGAGAAGAAUUAAGAAAACUCU	
AD-1736076	gsasaga(Gda)AfaAfUfUfgauuguuusasa		VPusUfsaaaCfaAfUfcaauUfuCfucuucsusc		GAGAAGAGAAAUUGAUUGUUUAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736077	asgsugu(Gda)AfaAfCfUfugugccausasa		VPusUfsaugGfcAfCfaaguUfuCfacacususu		AAAGUGUGAAACUUGUGCCAUAG	
AD-1736078	csusgag(Ada)CfaCfUfGfagaaauguscsa		VPusGfsacaUfuUfCfucagUfgUfcucagsgsa		UCCUGAGACACUGAGAAAUGUCC	
AD-1736079	usgsgcu(Uda)AfuAfUfGfuguuuaaasgsa		VPusCfsuuuAfaAfCfacauAfuAfagccasasu		AUUGGCUUAUAUGUGUUUAAAGA	
AD-1736080	usgscau(Uda)UfuGfAfCfauugcaaasasa		VPusUfsuuuGfcAfAfugucAfaAfaugcasasu		AUUGCAUUUUGACAUUGCAAAAC	
AD-1736081	ususagg(Uda)UfaGfAfAfguuccagasasa		VPusUfsucuGfgAfAfcuucUfaAfccuaasusg		CAUUAGGUUAGAAGUUCCAGAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736082	usgscga(Cda)AfuGfAfAfaacauccususa		VPusAfsaggAfuGfUfuuucAfuGfucgcasgsc		GCUGCGACAUGAAAACAUCCUUG	
AD-1736083	gsasgag(Gda)AfuUfUfUfuuaccaucsusa		VPusAfsgauGfgUfAfaaaaAfuCfcucucsusu		AAGAGAGGAUUUUUUACCAUCUC	
AD-1736084	gsasagg(Uda)GfaAfGfAfgaauuucasasa		VPusUfsugaAfaUfUfcucuUfcAfccuucscsa		UGGAAGGUGAAGAGAAUUUCAAA	
AD-1736085	usgsgua(Uda)CfuGfAfAfuaucaugasasa		VPusUfsucaUfgAfUfauucAfgAfuaccasgsc		GCUGGUAUCUGAAUAUCAUGAAC	
AD-1736086	usgsuug(Gda)UfuUfAfAfuuuuucaascsa		VPusGfsuugAfaAfAfauuaAfaCfcaacasusg		CAUGUUGGUUUAAUUUUUCAACC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736087	usasguu(Gda)UfaAfUfUfuaaaugugsgsa		VPusCfscacAfuUfUfaaauUfaCfaacuascsu		AGUAGUUGUAAUUUAAAUGUGGA	
AD-1736088	gsusgaa(Uda)GfuUfUfUfugccauuususa		VPusAfsaaaUfgGfCfaaaaAfcAfuucacsasu		AUGUGAAUGUUUUUGCCAUUUUU	
AD-1736089	csasgag(Ada)UfgAfUfUfuuucuuuusasa		VPusUfsaaaAfgAfAfaaauCfaUfcucugscsc		GGCAGAGAUGAUUUUUCUUUUAA	
AD-1736090	asgsaaa(Ada)UfuAfGfAfuucagaucsusa		VPusAfsgauCfuGfAfaucuAfaUfuuucusgsu		ACAGAAAAUUAGAUUCAGAUCUC	
AD-1736091	ascsugg(Ada)AfaAfUfUfaagaaagusasa		VPusUfsacuUfuCfUfuaauUfuUfccagusgsg		CCACUGGAAAAUUAAGAAAGUAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736092	usasaag(Uda)GfgGfAfAfagauaauasasa		VPusUfsuauUfaUfCfuuucCfcAfcuuuascsa		UGUAAAGUGGGAAAGAUAAUAAA	
AD-1736093	csusagg(Cda)UfaAfGfAfaagaguugsusa		VPusAfscaaCfuCfUfuucuUfaGfccuagsusu		AACUAGGCUAAGAAAGAGUUGUA	
AD-1736094	gscsuga(Uda)AfaAfAfUfuaauggausasa		VPusUfsaucCfaUfUfaauuUfuAfucagcsasc		GUGCUGAUAAAAUUAAUGGAUAA	
AD-1736095	cscsugu(Ada)UfuUfCfUfuuaguuguscsa		VPusGfsacaAfcUfAfaagaAfaUfacaggsasa		UUCCUGUAUUUCUUUAGUUGUCG	
AD-1736096	ususugu(Uda)UfuGfCfUfuuugacaasasa		VPusUfsuugUfcAfAfaagcAfaAfacaaasgsc		GCUUUGUUUUGCUUUUGACAAAC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736097	usgsgcu(Gda)UfgAfAfAfauauucucscsa		VPusGfsgagAfaUfAfuuuCfaCfagccascsa		UGUGGCUGUGAAAAUAUUCUCCU	
AD-1736098	ascsuau(Uda)UfuAfGfGfcauagcacsusa		VPusAfsgugCfuAfUfgccuAfaAfauagusgsc		GCACUAUUUUAGGCAUAGCACUU	
AD-1736099	ususuca(Gda)UfaCfUfGfuauaaagusgsa		VPusCfsacuUfuAfUfacagUfaCfugaaasasu		AUUUUCAGUACUGUAUAAAGUGG	
AD-1736100	gsusgau(Gda)CfaAfUfCfuauguuucscsa		VPusGfsgaaAfcAfUfagauUfgCfaucacscsu		AGGUGAUGCAAUCUAUGUUUCCC	
AD-1736101	usgsuuu(Gda)GfcAfGfAfucucaucasasa		VPusUfsugaUfgAfGfaucuGfcCfaaacasusu		AAUGUUUGGCAGAUCUCAUCAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736102	asasggu(Uda)GfuUfUfGfugaccagasasa		VPusUfsucuGfgUfCfacaaAfcAfaccuususc		GAAAGGUUGUUUGUGACCAGAAG	
AD-1736103	gsgsaag(Gda)AfaAfUfAfuuuugagasasa		VPusUfsucuCfaAfAfauauUfuCfcuuccsusu		AAGGAAGGAAAUAUUUUGAGAAU	
AD-1736104	ususuug(Gda)UfaGfCfGfugacucuuscsa		VPusGfsaagAfgUfCfacgcUfaCfcaaaasgsa		UCUUUUGGUAGCGUGACUCUUCU	
AD-1736105	usgsaac(Ada)GfgAfAfAfagauguaasasa		VPusUfsuuaCfaUfCfuuuuCfcUfguucasusu		AAUGAACAGGAAAAGAUGUAAAA	
AD-1736106	gsgsgaa(Cda)CfaAfGfAfgguauaugsgsa		VPusCfscauAfuAfCfcucuUfgGfuucccsasc		GUGGGAACCAAGAGGUAUAUGGC	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736107	usgsgca(Cda)UfaGfGfUfccaaaucususa		VPusAfsagaUfuUfGfgaccUfaGfugccasgsu		ACUGGCACUAGGUCCAAAUCUUG	
AD-1736108	csascac(Cda)UfuCfAfUfauggagaususa		VPusAfsaucUfcCfAfuaugAfaGfgugugscsc		GGCACACCUUCAUAUGGAGAUUG	
AD-1736109	csusggu(Uda)UfaCfUfGfggaaauagscsa		VPusGfscuaUfuUfCfccagUfaAfaccagsasc		GUCUGGUUUACUGGGAAAUAGCC	
AD-1736110	gscscca(Ada)AfgGfAfAfuguauauasasa		VPusUfsuauAfuAfCfauucCfuUfugggcscsu		AGGCCCAAAGGAAUGUAUAUAAG	
AD-1736111	ususaac(Uda)GfcAfAfGfaguuuacusgsa		VPusCfsaguAfaAfCfucuuGfcAfguuaasasa		UUUUAACUGCAAGAGUUUACUGU	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736112	gsasacc(Ada)CfuCfUfCfugagugcasasa		VPusUfsugcAfcUfCfagagAfgUfgguucscsu		AGGAACCACUCUCUGAGUGCAAU	
AD-1736113	ususauc(Uda)UfuUfCfAfuccuggcasusa		VPusAfsugcCfaGfGfaugaAfaAfgauaasasg		CUUUAUCUUUUCAUCCUGGCAUU	
AD-1736114	gsusgag(Uda)GfuUfGfGfuaugccaascsa		VPusGfsuugGfcAfUfaccaAfcAfcucacsgsc		GCGUGAGUGUUGGUAUGCCAACG	
AD-1736115	asgsaau(Gda)UfaUfUfUfggcuaaausasa		VPusUfsauuUfaGfCfcaaaUfaCfauucuscsa		UGAGAAUGUAUUUGGCUAAAUAA	
AD-1736116	gsasacc(Cda)UfuUfUfAfuuaagaggsasa		VPusUfsccuCfuUfAfauaaAfaGfgguucscsa		UGGAACCCUUUUAUUAAGAGGAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736117	csusccu(Gda)UfcCfAfUfagcugcgasusa		VPusAfsucgCfaGfCfuaugGfaCfaggagsgsc		GCCUCCUGUCCAUAGCUGCGAUG	
AD-1736118	ascsuga(Gda)UfuGfAfAfauaaggaasgsa		VPusCfsuucCfuUfAfuuucAfaCfucagusasa		UUACUGAGUUGAAAUAAGGAAGG	
AD-1736119	csusgcc(Ada)AfaCfAfGfaaggagcasusa		VPusAfsugcUfcCfUfucugUfuUfggcagsgsu		ACCUGCCAAACAGAAGGAGCAUG	
AD-1736120	gsgscaa(Ada)GfuUfGfUfgaagcacuscsa		VPusGfsaguGfcUfUfcacaAfcUfuugccsasc		GUGGCAAAGUUGUGAAGCACUCC	
AD-1736121	asusagg(Ada)UfgAfUfGfaaguuuagsasa		VPusUfscuaAfaCfUfucauCfaUfccuaususu		AAAUAGGAUGAUGAAGUUUAGAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736122	asusucg(Uda)AfuCfUfUfaaaauggcsasa		VPusUfsgccAfuUfUfuaagAfuAfcgaausasc		GUAUUCGUAUCUUAAAAUGGCAC	
AD-1736123	csascag(Cda)UfuGfGfGfuaauagcgsusa		VPusAfscgcUfaUfUfacccAfaGfcugugscsu		AGCACAGCUUGGGUAAUAGCGUU	
AD-1736124	ususugc(Ada)AfcAfAfCfauaacacusgsa		VPusCfsaguGfuUfAfuguuGfuUfgcaaasasa		UUUUUGCAACAACAUAACACUGC	
AD-1736125	usgscca(Cda)CfaUfGfUfgacuuauusgsa		VPusCfsaauAfaGfUfcacaUfgGfuggcasasa		UUUGCCACCAUGUGACUUAUUGG	
AD-1736126	uscsgau(Ada)GfaGfGfAfaaugagaasasa		VPusUfsuucUfcAfUfuuccUfcUfaucgasgsg		CCUCGAUAGAGGAAAUGAGAAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO:**
AD-1736127	ususuuu(Ada)AfgUfUfAfgcaggacususa		VPusAfsaguCfcUfGfcuaaCfuUfaaaaasgsg		CCUUUUUAAGUUAGCAGGACUUU	
AD-1736128	usgsuaa(Ada)UfaAfUfUfaucugccusasa		VPusUfsaggCfaGfAfuaauUfaUfuuacasusc		GAUGUAAAUAAUUAUCUGCCUAA	
AD-1736129	usgsguu(Gda)UfaCfGfUfgccucaaasusa		VPusAfsuuuGfaGfGfcacgUfaCfaaccasusa		UAUGGUUGUACGUGCCUCAAAUA	

Tabla 6. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736131	UUUUUUCAAACUCCAUUCCUA		3085-3105	UAGGAAUGGAGUUUGAAAAAAGA		3083-3105
AD-1736132	ACUUUCAUCUGUCUUCAGAUA		8677-8697	UAUCUGAAGACAGAUGAAAGUUA		8675-8697
AD-1736133	CCUCAUAACUUCUCCAGUAAA		6745-6765	UUUACUGGAGAAGUUAUGAGGUG		6743-6765
AD-1736134	CUCACUAUCUUUCAACAUUAA		5871-5891	UUAAUGUUGAAAGAUAGUGAGGG		5869-5891
AD-1736135	CUCGUUAAUGCUCUCAUCCAA		3562-3582	UUGGAUGAGAGCAUUAACGAGUA		3560-3582
AD-1736136	GUUCUUCAUAAUCCACUACUA		2292-2312	UAGUAGUGGAUUAUGAAGAACAG		2290-2312

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736137	GUUGACUUCAUCCAAUCUCUA		1876-1896	UAGAGAUUGGAUGAAGUCAACUC		1874-1896
AD-1736138	CUACACAAUGAACUUCUUAAA		6692-6712	UUUAAGAAGUUCAUUGUGUAGAA		6690-6712
AD-1736139	CACAUCUAGAAUUCUUAAUUA		4835-4855	UAAUUAAGAAUUCUAGAUGUGAC		4833-4855
AD-1736140	AAAUCUCUCAUAGCUUUCUUA		1725-1745	UAAGAAAGCUAUGAGAGAUUUCU		1723-1745
AD-1736141	CCUACUAUUGUAGAAUUACUA		5093-5113	UAGUAAUUCUACAAUAGUAGGUG		5091-5113
AD-1736142	AUCUUCUUUUAGUGCAUUAAA		6589-6609	UUUAAUGCACUAAAAGAAGAUGA		6587-6609

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736143	CUCAUGUACUCUUCUGAUUCA		7977-7997	UGAAUCAGAAGAGUACAUGAGCU		7975-7997
AD-1736144	UUUCUCUUUGUACCUUGGAAA		6449-6469	UUUCCAAGGUACAAAGAGAAAGA		6447-6469
AD-1736145	UGGCUUAUACAUCUUCAGAAA		7515-7535	UUUCUGAAGAUGUAUAAGCCAGA		7513-7535
AD-1736146	CAAAACAAAACUACUCCUAUA		5120-5140	UAUAGGAGUAGUUUUGUUUUGUU		5118-5140
AD-1736147	ACUAGCAGAACUCUUAUGAAA		6055-6075	UUUCAUAAGAGUUCUGCUAGUAA		6053-6075
AD-1736148	CCAAGUCACUCUAUAAUUCCA		6635-6655	UGGAAUUAUAGAGUGACUUGGGA		6633-6655

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736149	UCCAUUUUUCUUGUCAUUAUA		4114-4134	UAUAAUGACAAGAAAAAUGGAGA		4112-4134
AD-1736150	CAACACCUCAACUCAUCUUUA		1923-1943	UAAAGAUGAGUUGAGGUGUUGCU		1921-1943
AD-1736151	ACUCUGAAAGAUCUGAUUUAA		716-736	UUAAAUCAGAUCUUUCAGAGUUU		714-736
AD-1736152	CUAGUUCUUUUCCGCAAUGAA		7946-7966	UUCAUUGCGGAAAAGAACUAGAA		7944-7966
AD-1736153	CUUUCACUCUGAAGAAAUCCA		4189-4209	UGGAUUUCUUCAGAGUGAAAGUU		4187-4209
AD-1736154	UCUAACUUUUCUCUCUUUCUA		6525-6545	UAGAAAGAGAGAAAAGUUAGAUA		6523-6545

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736155	UCUCAACUUUGUGUCAAAGAA		1667-1687	UUCUUUGACACAAAGUUGAGAUA		1665-1687
AD-1736156	CUUCAAUAAUCAUUCCUUUAA		5445-5465	UUAAAGGAAUGAUUAUUGAAGAC		5443-5465
AD-1736157	UAACUGCUCUUCGUAUUAAGA		1638-1658	UCUUAAUACGAAGAGCAGUUAGG		1636-1658
AD-1736158	UCUUCUGUCAUAGUUCCAACA		438-458	UGUUGGAACUAUGACAGAAGACU		436-458
AD-1736159	AUCUCAGAACCAUAUCUGUUA		2584-2604	UAACAGAUAUGGUUCUGAGAUUU		2582-2604
AD-1736160	UGAAUCUAUCUUCAUUUUACA		3483-3503	UGUAAAAUGAAGAUAGAUUCAGU		3481-3503

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736161	ACCACUAAACUUGUUCCUUUA		2326-2346	UAAAGGAACAAGUUUAGUGGUUC		2324-2346
AD-1736162	AGUGUUCUUUACUCCUUACAA		4578-4598	UUGUAAGGAGUAAAGAACACUGA		4576-4598
AD-1736163	CUUUACUCUUAACAGGAUUAA		4367-4387	UUAAUCCUGUUAAGAGUAAAGGA		4365-4387
AD-1736164	UAUACCUAAGAACAUAUUACA		8153-8173	UGUAAUAUGUUCUUAGGUAUAAG		8151-8173
AD-1736165	CUUCUACUGAGAUGAUCCAAA		3114-3134	UUUGGAUCAUCUCAGUAGAAGAA		3112-3134
AD-1736166	CUGUAUUUUCUCAUAGAGUAA		3420-3440	UUACUCUAUGAGAAAAUACAGAA		3418-3440

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736167	ACUUUUCUCUUUCAGUUGUAA		7116-7136	UUACAACUGAAAGAGAAAAGUAU		7114-7136
AD-1736168	AUUAAUUUCUAGUCUGUGAAA		8493-8513	UUUCACAGACUAGAAAUUAAUGA		8491-8513
AD-1736169	CUCUGUAUAAGAGGUUUCACA		6726-6746	UGUGAAACCUCUUAUACAGAGAA		6724-6746
AD-1736170	GACUUUCAAAGUACUAAUACA		8098-8118	UGUAUUAGUACUUUGAAAGUCAA		8096-8118
AD-1736171	UUUGCCAUUAUACAAAGUUUA		5262-5282	UAAACUUUGUAUAAUGGCAAACA		5260-5282
AD-1736172	GAACACUAUCGACAUACCUCA		1276-1296	UGAGGUAUGUCGAUAGUGUUCAG		1274-1296

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736173	UAGAAUGACAUUUACUAAUAA		7818-7838	UUAUUAGUAAAUGUCAUUCUACG		7816-7838
AD-1736174	AAGCUACUUAGAAAUGUUUAA		5491-5511	UUAAACAUUUCUAAGUAGCUUGU		5489-5511
AD-1736175	CCUUAGUACUCUCAGAGAUUA		5968-5988	UAAUCUCUGAGAGUACUAAGGGA		5966-5988
AD-1736176	UGAAUGCACACUAACGUAAUA		6163-6183	UAUUACGUUAGUGUGCAUUCAAG		6161-6183
AD-1736177	AAGCCUAAUGAUGAUAAUUAA		1695-1715	UUAAUUAUCAUCAUUAGGCUUUG		1693-1715
AD-1736178	AAACUUUUUACUAUCCCAUAA		3341-3361	UUAUGGGAUAGUAAAAAGUUUCC		3339-3361

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736179	CUAGCUGAUACUCUUAAGUAA		8268-8288	UUACUUAAGAGUAUCAGCUAGCU		8266-8288
AD-1736180	AGCAUGAAAAGAUAACUCUAA		1837-1857	UUAGAGUUAUCUUUUCAUGCUGC		1835-1857
AD-1736181	UAAGCCAUUAUGCUAUUAGUA		7017-7037	UACUAAUAGCAUAAUGGCUUAGU		7015-7037
AD-1736182	UCUAGCUUUUAGCUAACAUAA		6850-6870	UUAUGUUAGCUAAAAGCUAGAAU		6848-6870
AD-1736183	GUGUGAUUCUUCAAACUUCAA		316-336	UUGAAGUUUGAAGAAUCACACAA		314-336
AD-1736184	UCUCCAGACCUAACAGUUUUA		7247-7267	UAAAACUGUUAGGUCUGGAGAGA		7245-7267

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736185	CUUUUUUUCAUCUAGCCUUGA		5808-5828	UCAAGGCUAGAUGAAAAAAAGAA		5806-5828
AD-1736186	CAAAAUAAUUCUUGACAUCUA		7552-7572	UAGAUGUCAAGAAUUAUUUUGAC		7550-7572
AD-1736187	GCAUCACUUUCUGAAAAUAAA		4690-4710	UUUAUUUUCAGAAAGUGAUGCUG		4688-4710
AD-1736188	UCUUUUGUGAAACAUACUAUA		5563-5583	UAUAGUAUGUUUCACAAAAGAUG		5561-5583
AD-1736189	CUAUUUCUUCCAUAGGCUAAA		7841-7861	UUUAGCCUAUGGAAGAAAUAGAA		7839-7861
AD-1736190	CUUCAAUGAAGUGUUAACAAA		2839-2859	UUUGUUAACACUUCAUUGAAGAG		2837-2859

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736191	UUUGCCUUCAUUCUACUUUCA		2952-2972	UGAAAGUAGAAUGAAGGCAAAAC		2950-2972
AD-1736192	AGGUUUUUAAAUGUCCUAAAA		8035-8055	UUUUAGGACAUUUAAAAACCUGA		8033-8055
AD-1736193	GAAUAUCUUUGAGUCCUUCAA		1360-1380	UUGAAGGACUCAAAGAUAUUCAC		1358-1380
AD-1736194	GAACACUUCCAAAGAUUAAUA		2666-2686	UAUUAAUCUUUGGAAGUGUUCAG		2664-2686
AD-1736195	CUAAAUUUUGUCUAACAAAUA		7791-7811	UAUUUGUUAGACAAAAUUUAGGC		7789-7811
AD-1736196	GUAAACAACUUAAAAUUGCUA		5284-5304	UAGCAAUUUUAAGUUGUUUACUC		5282-5304

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736197	AAAAUAAUUUACUCACUCAGA		6233-6253	UCUGAGUGAGUAAAUUAUUUUAG		6231-6253
AD-1736198	GACAUCUAUUCUGUUGGUCUA		1388-1408	UAGACCAACAGAAUAGAUGUCAG		1386-1408
AD-1736199	UAACUGAGUAGUCUUAUAUUA		4267-4287	UAAUAUAAGACUACUCAGUUAGG		4265-4287
AD-1736200	UCUGGAAUUUAGCCUUCUAAA		5936-5956	UUUAGAAGGCUAAAUUCCAGACG		5934-5956
AD-1736201	ACAUGCCUUGAACUCUUGAAA		8207-8227	UUUCAAGAGUUCAAGGCAUGUUU		8205-8227
AD-1736202	AUCAAGCACUUCUUGCACUUA		8782-8802	UAAGUGCAAGAAGUGCUUGAUUU		8780-8802

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736203	CUUGCUUUUCAUCUUUAUACA		4915-4935	UGUAUAAAGAUGAAAAGCAAGUG		4913-4935
AD-1736204	UUUUCUCCCUAUGUAAUAUCA		2493-2513	UGAUAUUACAUAGGGAGAAAAGC		2491-2513
AD-1736205	UGCUUUCUUCUAUGUCUAAAA		4802-4822	UUUUAGACAUAGAAGAAAGCAUA		4800-4822
AD-1736206	ACCUGCUUAGCAAAUCGUCUA		5224-5244	UAGACGAUUUGCUAAGCAGGUUC		5222-5244
AD-1736207	AUAUUCCUCUACCCUUUCACA		2895-2915	UGUGAAAGGGUAGAGGAAUAUCU		2893-2915
AD-1736208	UCCCACUUUUCUUUGGGUUUA		6208-6228	UAAACCCAAAGAAAAGUGGGAUU		6206-6228

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736209	AGGCUUCUUGUAUAUACUUAA		4442-4462	UUAAGUAUAUACAAGAAGCCUGC		4440-4462
AD-1736210	AAACUUGAUCUGUGUUUCAGA		8017-8037	UCUGAAACACAGAUCAAGUUUGA		8015-8037
AD-1736211	UUUGCUUUAAUGCUAAAUUCA		6885-6905	UGAAUUUAGCAUUAAAGCAAAAG		6883-6905
AD-1736212	AGACUAGCUGUUAUUUGUAUA		6830-6850	UAUACAAAUAACAGCUAGUCUUU		6828-6850
AD-1736213	UUCCUACUUUCCCUUGAAUAA		2469-2489	UUAUUCAAGGGAAAGUAGGAAGC		2467-2489
AD-1736214	CAGAACUGAAUGCUCAAGUCA		420-440	UGACUUGAGCAUUCAGUUCUGGA		418-440

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736215	UCUUGUUACUAAUUUCUCAUA		3945-3965	UAUGAGAAAUUAGUAACAAGAAC		3943-3965
AD-1736216	CUCAGUGAUAGCCUUUAUACA		8586-8606	UGUAUAAAGGCUAUCACUGAGUU		8584-8606
AD-1736217	UUUUAUGCUCCUAAAACAUCA		3065-3085	UGAUGUUUUAGGAGCAUAAAAGA		3063-3085
AD-1736218	UUCUCCUUAGGUUAUGUUCAA		4551-4571	UUGAACAUAACCUAAGGAGAAUU		4549-4571
AD-1736219	AUUGCUCAUCGAGACAUAAAA		1175-1195	UUUUAUGUCUCGAUGAGCAAUAG		1173-1195
AD-1736220	CCUUUGUACAUACACACUUAA		2746-2766	UUAAGUGUGUAUGUACAAAGGAA		2744-2766

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736221	UUGAACCAAGAGCACAUGAAA		2025-2045	UUUCAUGUGCUCUUGGUUCAAGU		2023-2045
AD-1736222	UCAGGGAUUUUAAAGUCUAAA		3668-3688	UUUAGACUUUAAAAUCCCUGAGG		3666-3688
AD-1736223	UACUUGCUUAUAAAGUGAUAA		3153-3173	UUAUCACUUUAUAAGCAAGUACC		3151-3173
AD-1736224	AUGCAUCUAAACCUACCUUGA		6145-6165	UCAAGGUAGGUUUAGAUGCAUGC		6143-6165
AD-1736225	UUGGGAAAACACUAUUAUGAA		4629-4649	UUCAUAAUAGUGUUUUCCCAAGU		4627-4649
AD-1736226	AAACUCCAAAGAGAAAUGAAA		8456-8476	UUUCAUUUCUCUUUGGAGUUUGA		8454-8476

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736227	AUGGGCAUUUUUCAAAACAUA		5758-5778	UAUGUUUUGAAAAAUGCCCAUAU		5756-5778
AD-1736228	AUAAUGGAACUUGGACUCAAA		996-1016	UUUGAGUCCAAGUUCCAUUAUCU		994-1016
AD-1736229	UGUGUAGAUGACGAAACCAAA		6008-6028	UUUGGUUUCGUCAUCUACACAAA		6006-6028
AD-1736230	UUCUACCUCAAAGAUAAGACA		1790-1810	UGUCUUAUCUUUGAGGUAGAACA		1788-1810
AD-1736231	AGAAGGCAUAUUGAGUUAUUA		2536-2556	UAAUAACUCAAUAUGCCUUCUAA		2534-2556
AD-1736232	AUGGAGUUUUUCUGCUAUUUA		5629-5649	UAAAUAGCAGAAAAACUCCAUGU		5627-5649

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736233	UCAGUUUCUCAUUAGUUUGUA		6558-6578	UACAAACUAAUGAGAAACUGAGG		6556-6578
AD-1736234	CUGCAUAUAUAAGAACGAAAA		3976-3996	UUUUCGUUCUUAUAUAUGCAGAA		3974-3996
AD-1736235	UGAGCCAAAAUAUUAAAUUCA		7927-7947	UGAAUUUAAUAUUUUGGCUCAGA		7925-7947
AD-1736236	AGAAUGAUAUUUCCUGUUUUA		4035-4055	UAAAACAGGAAAUAUCAUUCUUG		4033-4055
AD-1736237	GUGCUCUAUAUAAAUCUUCCA		7385-7405	UGGAAGAUUUAUAUAGAGCACAA		7383-7405
AD-1736238	UUUACAGAGAAGCAUCUUAUA		7468-7488	UAUAAGAUGCUUCUCUGUAAAAU		7466-7488

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736239	GUCUUGAGUUCUGCAUGACAA		3761-3781	UUGUCAUGCAGAACUCAAGACAU		3759-3781
AD-1736240	CUUCAAAUCUAUAAUUUUACA		3017-3037	UGUAAAAUUAUAGAUUUGAAGGG		3015-3037
AD-1736241	GAAGCAUAUAGAACUCUAUUA		8810-8830	UAAUAGAGUUCUAUAUGCUUCAC		8808-8830
AD-1736242	GAGCUGCUUCUAAAUAACAAA		5678-5698	UUUGUUAUUUAGAAGCAGCUCUC		5676-5698
AD-1736243	UGACUGUAUUUCCUGAUCAUA		7197-7217	UAUGAUCAGGAAAUACAGUCACA		7195-7217
AD-1736244	GUUCUGAAGGAUAUACUUCUA		3402-3422	UAGAAGUAUAUCCUUCAGAACGC		3400-3422

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736245	GUGAAGCAUGAUUCAAUACUA		1256-1276	UAGUAUUGAAUCAUGCUUCACAG		1254-1276
AD-1736246	AAUGCUGCUUCACAGAUUUUA		474-494	UAAAAUCUGUGAAGCAGCAUUCG		472-494
AD-1736247	UGUGGGUUAUGUUAAUCUGAA		7283-7303	UUCAGAUUAACAUAACCCACAGU		7281-7303
AD-1736248	GAGUACAGAAGAAUGCUCAUA		2926-2946	UAUGAGCAUUCUUCUGUACUCAC		2924-2946
AD-1736249	CUGUAUUUCAUCCUAGAUUUA		7162-7182	UAAAUCUAGGAUGAAAUACAGCU		7160-7182
AD-1736250	AAUCUGGUAAAUGCUGGAAAA		695-715	UUUUCCAGCAUUUACCAGAUUGC		693-715

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736251	UGCUCAGAUUACCUGAUCGUA		3293-3313	UACGAUCAGGUAAUCUGAGCAAU		3291-3313
AD-1736252	GACAGCUAUGGAGUUUGCGUA		3531-3551	UACGCAAACUCCAUAGCUGUCAG		3529-3551
AD-1736253	UAGAACAUGCUCACUUACAAA		4391-4411	UUUGUAAGUGAGCAUGUUCUAUA		4389-4411
AD-1736254	AUUAUGCUUCAUUUCACUAUA		3450-3470	UAUAGUGAAAUGAAGCAUAAUCA		3448-3470
AD-1736255	CAACAGCAAGUCAUAAAAGUA		8624-8644	UACUUUUAUGACUUGCUGUUGGU		8622-8644
AD-1736256	UUGUCUGAAAAUGUCUUUAAA		2702-2722	UUUAAAGACAUUUUCAGACAAUG		2700-2722

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736257	UGUUGGUUCAAAGGACAAUUA		774-794	UAAUUGUCCUUUGAACCAACAGA		772-794
AD-1736258	UCUAAACUUUAAUAUAUCGAA		2190-2210	UUCGAUAUAUUAAAGUUUAGAGC		2188-2210
AD-1736259	AAGUGAAACAUGACUGUCGUA		4875-4895	UACGACAGUCAUGUUUCACUUAA		4873-4895
AD-1736260	AUCGUCCAUACAGUUUUCAUA		7719-7739	UAUGAAAACUGUAUGGACGAUAU		7717-7739
AD-1736261	CUUCAGGAAAUAGUAGGAAAA		809-829	UUUUCCUACUAUUUCCUGAAGCA		807-829
AD-1736262	CACCCUUUCUGUAAGGACUGA		6426-6446	UCAGUCCUUACAGAAAGGGUGGG		6424-6446

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736263	AAAGAGAUACCUGACAUCCUA		2354-2374	UAGGAUGUCAGGUAUCUCUUUUG		2352-2374
AD-1736264	AUGAGCAUUAAUGUUUUCUGA		2647-2667	UCAGAAAACAUUAAUGCUCAUUA		2645-2667
AD-1736265	UGACAUUUUUUCUCAUAGAAA		2603-2623	UUUCUAUGAGAAAAAUGUCAAC		2601-2623
AD-1736266	CAGAGAUUAAAUGACUACUAA		6032-6052	UUAGUAGUCAUUUAAUCUCUGAU		6030-6052
AD-1736267	GCUGUCAAAUGUUAUAUUGUA		4463-4483	UACAAUAUAACAUUUGACAGCAU		4461-4483
AD-1736268	AAUAUAAUACUACAGCAAAAA		7041-7061	UUUUUGCUGUAGUAUUAUAUUCC		7039-7061

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736269	GGUGUCUAAAUAUAAUUUCAA		4153-4173	UUGAAAUUAUAUUUAGACACCCU		4151-4173
AD-1736270	CUCUUUAUACAAAAUGAGAGA		7903-7923	UCUCUCAUUUUGUAUAAAGAGAA		7901-7923
AD-1736271	GCAGUACCAAAUGAAUAAAAA		5410-5430	UUUUUAUUCAUUUGGUACUGCUA		5408-5430
AD-1736272	UUGUUGGUACACAAGGUAAAA		1149-1169	UUUUACCUUGUGUACCAACAAUC		1147-1169
AD-1736273	CUCUUAUUUAACUUAACCGUA		5917-5937	UACGGUUAAGUUAAAUAAGAGUU		5915-5937
AD-1736274	UGCUUGAUGAUACAAUGAAUA		1338-1358	UAUUCAUUGUAUCAUCAAGCAUU		1336-1358

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736275	AACUGGGAAAGACAAUUUGAA		6920-6940	UUCAAAUUGUCUUUCCCAGUUAC		6918-6940
AD-1736276	CUCCUUAUAUGACUAUUUGAA		1048-1068	UUCAAAUAGUCAUAUAAGGAGCC		1046-1068
AD-1736277	AGUCAUGCUAACCAAUGGAAA		367-387	UUUCCAUUGGUUAGCAUGACUGA		365-387
AD-1736278	CCUGAAGUCACACAGCUAAUA		2391-2411	UAUUAGCUGUGUGACUUCAGGAC		2389-2411
AD-1736279	UUGCUGCUGACAACAAAGAUA		978-998	UAUCUUUGUUGUCAGCAGCAAUG		976-998
AD-1736280	UACUGACUUUGCCUGUAAAGA		7757-7777	UCUUUACAGGCAAAGUCAGUAAU		7755-7777

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736281	AAUCCCUAUUUUAAAAUUCCA		7070-7090	UGGAAUUUUAAAAUAGGGAUUGU		7068-7090
AD-1736282	GUGCCUUAGGAGAUUACCCUA		7330-7350	UAGGGUAAUCUCCUAAGGCACUC		7328-7350
AD-1736283	GACAAUCUAAAUAUAUCAUCA		3857-3877	UGAUGAUAUAUUUAGAUUGUCUG		3855-3877
AD-1736284	UGUGAUAAUGAACACCGUAAA		2438-2458	UUUACGGUGUUCAUUAUCACAAG		2436-2458
AD-1736285	UCACCGUUGUAAAGACUUUUA		8242-8262	UAAAAGUCUUUACAACGGUGAUU		8240-8262
AD-1736286	UUAGAGAAGCUUCCUGACAUA		6402-6422	UAUGUCAGGAAGCUUCUCUAAUC		6400-6422

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736287	AACAGUAAAGAAAUGCUACUA		3252-3272	UAGUAGCAUUUCUUUACUGUUAU		3250-3272
AD-1736288	UAUGUUCUGACUUGAGAGUUA		4855-4875	UAACUCUCAAGUCAGAACAUAAA		4853-4875
AD-1736289	UUAGAGCAUGCUAUCUUUAGA		2109-2129	UCUAAAGAUAGCAUGCUCUAAUU		2107-2129
AD-1736290	UAGUCUUUGAUUGAAAUAAGA		5314-5334	UCUUAUUUCAAUCAAAGACUAUG		5312-5334
AD-1736291	UUGGUAAACGAGAUUUAACAA		3038-3058	UUGUUAAAUCUCGUUUACCAAAG		3036-3058
AD-1736292	GUCUGAAAAUUGCUUUCAUUA		3798-3818	UAAUGAAAGCAAUUUUCAGACCU		3796-3818

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736293	AUGAACUUGUUGCCUUGUAAA		4741-4761	UUUACAAGGCAACAAGUUCAUGC		4739-4761
AD-1736294	GGGCAAUAAACUGUAUCAAAA		8379-8399	UUUUGAUACAGUUUAUUGCCCAA		8377-8399
AD-1736295	ACAUGUUAGCAUAUAAUGUAA		3175-3195	UUACAUUAUAUGCUAACAUGUAC		3173-3195
AD-1736296	UGUGAGAGUAUAGAAUUUCUA		6367-6387	UAGAAAUUCUAUACUCUCACAGU		6365-6387
AD-1736297	AUCCUUCAUUUGGCACUAUAA		6764-6784	UUAUAGUGCCAAAUGAAGGAUUA		6762-6784
AD-1736298	ACAUUUAGAAAGUAGCUUUAA		3824-3844	UUAAAGCUACUUUCUAAAUGUGU		3822-3844

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736299	AACUGUUCUAUAAAGCAAAGA		3364-3384	UCUUUGCUUUAUAGAACAGUUAA		3362-3384
AD-1736300	CCUCCAGAGAUGAAAGAUCUA		894-914	UAGAUCUUUCAUCUCUGGAGGAG		892-914
AD-1736301	UUGUUUAACUAUGACUCCUAA		4249-4269	UUAGGAGUCAUAGUUAAACAACA		4247-4269
AD-1736302	CUGUUUGACAAUGCUUUGUUA		5585-5605	UAACAAAGCAUUGUCAAACAGAA		5583-5605
AD-1736303	UGUCCUAAAAGAAAUUUUUCA		7227-7247	UGAAAAAUUUCUUUUAGGACAAC		7225-7247
AD-1736304	ACAGAUUGAACAAAGAACUUA		7572-7592	UAAGUUCUUUGUUCAAUCUGUAG		7570-7592

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736305	GUUUAACCUGUCCAAACUUCA		6673-6693	UGAAGUUUGGACAGGUUAAACGA		6671-6693
AD-1736306	CAAAAUGUUUAACUUUACCAA		8606-8626	UUGGUAAAGUUAAACAUUUUGGU		8604-8626
AD-1736307	UCCCAUUGUGUAAUAUUUAUA		4494-4514	UAUAAAUAUUACACAAUGGGACU		4492-4514
AD-1736308	GUUGGGUAAAUAUGCUUAUUA		4065-4085	UAAUAAGCAUAUUUACCCAACAU		4063-4085
AD-1736309	CAGGGUUGUCUUUGAGUCUGA		5187-5207	UCAGACUCAAAGACAACCCUGAG		5185-5207
AD-1736310	GCUAAAAUCCAACUGCAAUUA		7425-7445	UAAUUGCAGUUGGAUUUUAGCCC		7423-7445

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736311	CAGGACUGAAGUGUGUAUGUA		291-311	UACAUACACACUUCAGUCCUGGC		289-311
AD-1736312	GAGUACCAAUUGCCUUAUUAA		1457-1477	UUAAUAAGGCAAUUGGUACUCCU		1455-1477
AD-1736313	AAGUGCCUAUGUGAAGUGAUA		3886-3906	UAUCACUUCACAUAGGCACUUUU		3884-3906
AD-1736314	UAACAAUAAUAGAACUGCCAA		7092-7112	UUGGCAGUUCUAUUAUUGUUAGG		7090-7112
AD-1736315	GCUGUUCCAUACCAUUGCUUA		6978-6998	UAAGCAAUGGUAUGGAACAGCAG		6976-6998
AD-1736316	UAGACUGGAGAAGAUUAUUCA		7997-8017	UGAAUAAUCUUCUCCAGUCUAGA		7995-8017

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736317	UUCCAACAGCAUCACCAAAUA		516-536	UAUUUGGUGAUGCUGUUGGAAGG		514-536
AD-1736318	UAAUUGGUACAGAUUCUGUUA		4779-4799	UAACAGAAUCUGUACCAAUUACA		4777-4799
AD-1736319	GAGAAACAUUAUUUGUUGUCA		4710-4730	UGACAACAAAUAAUGUUUCUCUU		4708-4730
AD-1736320	CGCUCUCAAUUGCUAGUGGUA		1107-1127	UACCACUAGCAAUUGAGAGCGCC		1105-1127
AD-1736321	CGGUAUCAGAAACAGCAAAUA		2873-2893	UAUUUGCUGUUUCUGAUACCGUC		2871-2893
AD-1736322	CCCAGACAUAAUUUUAUAUUA		7449-7469	UAAUAUAAAAUUAUGUCUGGGAG		7447-7469

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736323	UAGUACAUUUUGAGGUAUUUA		4215-4235	UAAAUACCUCAAAAUGUACUAAC		4213-4235
AD-1736324	AAAUGCUAUUGAUAACAGUAA		3211-3231	UUACUGUUAUCAAUAGCAUUUAC		3209-3231
AD-1736325	UAGCUGAAUUUGGGACUAUGA		6490-6510	UCAUAGUCCCAAAUUCAGCUAUC		6488-6510
AD-1736326	AUUGUGGUUUUCAAAGAUAUA		5535-5555	UAUAUCUUUGAAAACCACAAUGG		5533-5555
AD-1736327	CCUGGUUGCAGUAUCUGAAAA		4985-5005	UUUUCAGAUACUGCAACCAGGUU		4983-5005
AD-1736328	UAGAAUGGUUGUUGAGCUAAA		6297-6317	UUUAGCUCAACAACCAUUCUACA		6295-6317

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736329	CUGGCCAUCAUUAUUACUGUA		560-580	UACAGUAAUAAUGAUGGCCAGCU		558-580
AD-1736330	UUGACAGAUAAAAUACGAAGA		3735-3755	UCUUCGUAUUUUAUCUGUCAAUU		3733-3755
AD-1736331	UCACAAACACAUCAUUACAAA		5473-5493	UUUGUAAUGAUGUGUUUGUGAAU		5471-5493
AD-1736332	CCAUGAUUGUAUGAAAAUAGA		4962-4982	UCUAUUUUCAUACAAUCAUGGAA		4960-4982
AD-1736333	CACAGAGUAAUGAAUAUUUAA		2978-2998	UUAAAUAUUCAUUACUCUGUGUC		2976-2998
AD-1736334	AGCUGCUUAGUGGAAGAUGUA		2222-2242	UACAUCUUCCACUAAGCAGCUCC		2220-2242

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736335	UAGCUCUGUGUGCUGAUACCA		5606-5626	UGGUAUCAGCACACAGAGCUAGA		5604-5626
AD-1736336	CAUUCGAGAGAAUAUGAGCUA		7144-7164	UAGCUCAUAUUCUCUCGAAUGUA		7142-7164
AD-1736337	AUGCAUUUUCUGAAAAUGUAA		8734-8754	UUACAUUUUCAGAAAAUGCAUAC		8732-8754
AD-1736338	GUUUCGACCAAGUAUCCCAAA		1537-1557	UUUGGGAUACUUGGUCGAAACUU		1535-1557
AD-1736339	UCUUGCUUGCCACAAUAUCGA		3610-3630	UCGAUAUUGUGGCAAGCAAGAUA		3608-3630
AD-1736340	GGGUACAAGAGGGAAUACAAA		3629-3649	UUUGUAUUCCCUCUUGUACCCGA		3627-3649

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736341	GGUGAUCAAAUCCUGUGUCUA		394-414	UAGACACAGGAUUUGAUCACCUG		392-414
AD-1736342	CAGUGGGUUUCUAGGAUAGGA		3779-3799	UCCUAUCCUAGAAACCCACUGUC		3777-3799
AD-1736343	AACUAAGUAUUUUUAAGGACA		7869-7889	UGUCCUUAAAAAUACUUAGUUAC		7867-7889
AD-1736344	CAUAAUGUGAUUGUUAAAUUA		6951-6971	UAAUUUAACAAUCACAUUAUGGG		6949-6971
AD-1736345	GAGAAGAAUUAAGAAAACUCA		2820-2840	UGAGUUUUCUUAAUUCUUCUCAA		2818-2840
AD-1736346	GAAGAGAAAUUGAUUGUUUAA		7635-7655	UUAAACAAUCAAUUUCUCUUCUC		7633-7655

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736347	AGUGUGAAACUUGUGCCAUAA		1218-1238	UUAUGGCACAAGUUUCACACUUU		1216-1238
AD-1736348	CUGAGACACUGAGAAAUGUCA		2372-2392	UGACAUUUCUCAGUGUCUCAGGA		2370-2392
AD-1736349	UGGCUUAUAUGUGUUUAAAGA		7488-7508	UCUUUAAACACAUAUAAGCCAAU		7486-7508
AD-1736350	UGCAUUUUGACAUUGCAAAAA		8188-8208	UUUUUGCAAUGUCAAAAUGCAAU		8186-8208
AD-1736351	UUAGGUUAGAAGUUCCAGAAA		5053-5073	UUUCUGGAACUUCUAACCUAAUG		5051-5073
AD-1736352	UGCGACAUGAAAACAUCCUUA		951-971	UAAGGAUGUUUUCAUGUCGCAGC		949-971

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736353	GAGAGGAUUUUUACCAUCUA		4095-4115	UAGAUGGUAAAAAAUCCUCUCUU		4093-4115
AD-1736354	GAAGGUGAAGAGAAUUUCAAA		8438-8458	UUUGAAAUUCUCUUCACCUUCCA		8436-8458
AD-1736355	UGGUAUCUGAAUAUCAUGAAA		1023-1043	UUUCAUGAUAUUCAGAUACCAGC		1021-1043
AD-1736356	UGUUGGUUUAAUUUUUCAACA		7658-7678	UGUUGAAAAAUUAAACCAACAUG		7656-7678
AD-1736357	UAGUUGUAAUUUAAAUGUGGA		8419-8439	UCCACAUUUAAAUUACAACUACU		8417-8439
AD-1736358	GUGAAUGUUUUUGCCAUUUUA		1763-1783	UAAAAUGGCAAAAACAUUCACAU		1761-1783

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_145259, 3
AD-1736359	CAGAGAUGAUUUUUCUUUUAA		6800-6820	UUAAAAGAAAAAUCAUCUCUGCC		6798-6820
AD-1736360	AGAAAAUUAGAUUCAGAUCUA		8058-8078	UAGAUCUGAAUCUAAUUUUCUGU		8056-8078
AD-1736361	ACUGGAAAAUUAAGAAAGUAA		5390-5410	UUACUUUCUUAAUUUUCCAGUGG		5388-5410
AD-1736362	UAAAGUGGGAAAGAUAAUAAA		8762-8782	UUUAUUAUCUUUCCCACUUUACA		8760-8782
AD-1736363	CUAGGCUAAGAAAGAGUUGUA		6278-6298	UACAACUCUUUCUUAGCCUAGUU		6276-6298
AD-1736364	GCUGAUAAAAUUAAUGGAUAA		6335-6355	UUAUCCAUUAAUUUUAUCAGCAC		6333-6355

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736365	CCUGUAUUUCUUUAGUUGUCA		6653-6673	UGACAACUAAAGAAAUACAGGAA		6651-6673
AD-1736366	UUUGUUUUGCUUUUGACAAAA		6996-7016	UUUUGUCAAAAGCAAAACAAAGC		6994-7016
AD-1736367	UGGCUGUGAAAAUAUUCUCCA		876-896	UGGAGAAUAUUUUCACAGCCACA		874-896
AD-1736368	ACUAUUUUAGGCAUAGCACUA		4897-4917	UAGUGCUAUGCCUAAAAUAGUGC		4895-4917
AD-1736369	UUUCAGUACUGUAUAAAGUGA		4651-4671	UCACUUUAUACAGUACUGAAAAU		4649-4671
AD-1736370	GUGAUGCAAUCUAUGUUUCCA		2129-2149	UGGAAACAUAGAUUGCAUCACCU		2127-2149

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736371	UGUUUGGCAGAUCUCAUCAAA		6613-6633	UUUGAUGAGAUCUGCCAAACAUU		6611-6633
AD-1736372	AAGGUUGUUUGUGACCAGAAA		1517-1537	UUUCUGGUCACAAACAACCUUUC		1515-1537
AD-1736373	GGAAGGAAAUAUUUUGAGAAA		2794-2814	UUUCUCAAAAUAUUUCCUUCCUU		2792-2814
AD-1736374	UUUUGGUAGCGUGACUCUUCA		8132-8152	UGAAGAGUCACGCUACCAAAAGA		8130-8152
AD-1736375	UGAACAGGAAAAGAUGUAAAA		2045-2065	UUUUACAUCUUUUCCUGUUCAUU		2043-2065
AD-1736376	GGGAACCAAGAGGUAUAUGGA		1309-1329	UCCAUAUACCUCUUGGUUCCCAC		1307-1329

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736377	UGGCACUAGGUCCAAAUCUUA		2419-2439	UAAGAUUUGGACCUAGUGCCAGU		2417-2439
AD-1736378	CACACCUUCAUAUGGAGAUUA		1131-1151	UAAUCUCCAUAUGAAGGUGUGCC		1129-1151
AD-1736379	CUGGUUUACUGGGAAAUAGCA		1406-1426	UGCUAUUUCCCAGUAAACCAGAC		1404-1426
AD-1736380	GCCCAAAGGAAUGUAUAUAAA		8316-8336	UUUAUAUACAUUCCUUUGGGCCU		8314-8336
AD-1736381	UUAACUGCAAGAGUUUACUGA		7265-7285	UCAGUAAACUCUUGCAGUUAAAA		7263-7285
AD-1736382	GAACCACUCUCUGAGUGCAAA		677-697	UUUGCACUCAGAGAGUGGUUCCU		675-697

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736383	UUAUCUUUUCAUCCUGGCAUA		7607-7627	UAUGCCAGGAUGAAAAGAUAAAG		7605-7627
AD-1736384	GUGAGUGUUGGUAUGCCAACA		1605-1625	UGUUGGCAUACCAACACUCACGC		1603-1625
AD-1736385	AGAAUGUAUUUGGCUAAAUAA		5338-5358	UUAUUUAGCCAAAUACAUUCUCA		5336-5358
AD-1736386	GAACCCUUUUAUUAAGAGGAA		3317-3337	UUCCUCUUAAUAAAAGGGUUCCA		3315-3337
AD-1736387	CUCCUGUCCAUAGCUGCGAUA		590-610	UAUCGCAGCUAUGGACAGGAGGC		588-610
AD-1736388	ACUGAGUUGAAAUAAGGAAGA		3501-3521	UCUUCCUUAUUUCAACUCAGUAA		3499-3521

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736389	CUGCCAAACAGAAGGAGCAUA		337-357	UAUGCUCCUUCUGUUUGGCAGGU		335-357
AD-1736390	GGCAAAGUUGUGAAGCACUCA		1563-1583	UGAGUGCUUCACAACUUUGCCAC		1561-1583
AD-1736391	AUAGGAUGAUGAAGUUUAGAA		4413-4433	UUCUAAACUUCAUCAUCCUAUUU		4411-4433
AD-1736392	AUUCGUAUCUUAAAAUGGCAA		5513-5533	UUGCCAUUUUAAGAUACGAAUAC		5511-5533
AD-1736393	CACAGCUUGGGUAAUAGCGUA		3384-3404	UACGCUAUUACCCAAGCUGUGCU		3382-3404
AD-1736394	UUUGCAACAACAUAACACUGA		492-512	UCAGUGUUAUGUUGUUGCAAAAA		490-512

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_145259, 3**
AD-1736395	UGCCACCAUGUGACUUAUUGA		5153-5173	UCAAUAAGUCACAUGGUGGCAAA		5151-5173
AD-1736396	UCGAUAGAGGAAAUGAGAAAA		1499-1519	UUUUCUCAUUUCCUCUAUCGAGG		1497-1519
AD-1736397	UUUUUAAGUUAGCAGGACUUA		2152-2172	UAAGUCCUGCUAACUUAAAAAGG		2150-2172
AD-1736398	UGUAAAUAAUUAUCUGCCUAA		8696-8716	UUAGGCAGAUAAUUAUUUACAUC		8694-8716
AD-1736399	UGGUUGUACGUGCCUCAAAUA		4010-4030	UAUUUGAGGCACGUACAACCAUA		4008-4030
AD-1736400	CCACACUGACUAGAGCCAACA		70-90	UGUUGGCUCUAGUCAGUGUGGGC		68-90

Tabla 7. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de ACVR1C que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736131	usususuuuCfaAfAfCfuccauuccsusa		VPusAfsggaAfuGfGfaguuUfgAfaaaaasgsa		UCUUUUUUCAAACUCCAUUCCUU	
AD-1736132	ascsuuucAfuCfUfGfucuucagasusa		VPusAfsucuGfaAfGfacagAfuGfaaagususa		UAACUUUCAUCUGUCUUCAGAUG	
AD-1736133	cscsucauAfaCfUfUfcuccaguasasa		VPusUfsuacUfgGfAfgaagUfuAfugaggsusg		CACCUCAUAACUUCUCCAGUAAU	
AD-1736134	csuscacuAfuCfUfUfucaacauusasa		VPusUfsaauGfuUfGfaaagAfuAfgugagsgsg		CCCUCACUAUCUUUCAACAUUAU	
AD-1736135	csuscguuAfaUfGfCfucucauccsasa		VPusUfsggaUfgAfGfagcaUfuAfacgagsusa		UACUCGUUAAUGCUCUCAUCCAC	
AD-1736136	gsusucuuCfaUfAfAfuccacuacsusa		VPusAfsguaGfuGfGfauuaUfgAfagaacsasg		CUGUUCUUCAUAAUCCACUACUG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736137	gsusugacUfuCfAfUfccaaucucsusa		VPusAfsgagAfuUfGfgaugAfaGfucaacsusc		GAGUUGACUUCAUCCAAUCUCUA	
AD-1736138	csusacacAfaUfGfAfacuucuuasasa		VPusUfsuaaGfaAfGfucaUfuGfuguagsasa		UUCUACACAAUGAACUUCUUAAC	
AD-1736139	csascaucUfaGfAfAfuucuuaaususa		VPusAfsauuAfaGfAfaucUfaGfaugugsasc		GUCACAUCUAGAAUUCUUAAUUU	
AD-1736140	asasaucuCfuCfAfUfagcuuucususa		VPusAfsagaAfaGfCfuaugAfgAfgauuuscsu		AGAAAUCUCUCAUAGCUUUCUUU	
AD-1736141	cscsuacuAfuUfGfUfagaauuacsusa		VPusAfsguaAfuUfCfuacaAfuAfguaggsusg		CACCUACUAUUGUAGAAUUACUA	
AD-1736142	asuscuucUfuUfUfAfgugcauuasasa		VPusUfsuaaUfgCfAfcuaaAfaGfaagausgsa		UCAUCUUCUUUUAGUGCAUUAAA	
AD-1736143	csuscaugUfaCfUfCfuucugauuscsa		VPusGfsaauCfaGfAfagagUfaCfaugagscsu		AGCUCAUGUACUCUUCUGAUUCU	
AD-1736144	ususucucUfuUfGfUfaccuuggasasa		VPusUfsuccAfaGfGfuacaAfaGfagaaasgsa		UCUUUCUCUUUGUACCUUGGAAU	
AD-1736145	usgsgcuuAfuAfCfAfucuucagasasa		VPusUfsucuGfaAfGfauguAfuAfagccasgsa		UCUGGCUUAUACAUCUUCAGAAA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736146	csasaaacAfaAfAfCfuacuccuasusa		VPusAfsuagGfaGfUfaguuUfuGfuuuugsusu		AACAAAACAAAACUACUCCUAUU	
AD-1736147	ascsuagcAfgAfAfCfucuuaugasasa		VPusUfsucaUfaAfGfaguuCfuGfcuagusasa		UUACUAGCAGAACUCUUAUGAAA	
AD-1736148	cscsaaguCfaCfUfCfuauaauucscsa		VPusGfsgaaUfuAfUfagagUfgAfcuuggsgsa		UCCCAAGUCACUCUAUAAUUCCU	
AD-1736149	uscscauuUfuUfCfUfugucauuasusa		VPusAfsuaaUfgAfCfaagaAfaAfauggasgsa		UCUCCAUUUUUCUUGUCAUUAUG	
AD-1736150	csasacacCfuCfAfAfcucaucuususa		VPusAfsaagAfuGfAfgugAfgGfuguugscsu		AGCAACACCUCAACUCAUCUUUU	
AD-1736151	ascsucugAfaAfGfAfucugauuusasa		VPusUfsaaaUfcAfGfaucuUfuCfagagususu		AAACUCUGAAAGAUCUGAUUUAU	
AD-1736152	csusaguuCfuUfUfUfccgcaaugsasa		VPusUfscauUfgCfGfgaaAfgAfacuagsasa		UUCUAGUUCUUUUCCGCAAUGAC	
AD-1736153	csusuucaCfuCfUfGfaagaaaucscsa		VPusGfsgauUfuCfUfucagAfgUfgaaagsusu		AACUUUCACUCUGAAGAAAUCCG	
AD-1736154	uscsuaacUfuUfUfCfucucuuucsusa		VPusAfsgaaAfgAfGfagaaAfaGfuuagasusa		UAUCUAACUUUUCUCUCUUUCUC	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736155	uscsucaaCfuUfUfGfugucaaagsasa		VPusUfscuuUfgAfCfacaaAfgUfugagasusa		UAUCUCAACUUUGUGUCAAAGAA	
AD-1736156	csusucaaUfaAfUfCfauuccuuusasa		VPusUfsaaaGfgAfAfugauUfaUfugaagsasc		GUCUUCAAUAAUCAUUCCUUUAA	
AD-1736157	usasacugCfuCfUfUfcguauuaasgsa		VPusCfsuuaAfuAfCfgaagAfgCfaguuasgsg		CCUAACUGCUCUUCGUAUUAAGA	
AD-1736158	uscsuucuGfuCfAfUfaguuccaascsa		VPusGfsuugGfaAfCfuaugAfcAfgaagascsu		AGUCUUCUGUCAUAGUUCCAACA	
AD-1736159	asuscucaGfaAfCfCfauaucugususa		VPusAfsacaGfaUfAfugguUfcUfgagaususu		AAAUCUCAGAACCAUAUCUGUUG	
AD-1736160	usgsaaucUfaUfCfUfucauuuuascsa		VPusGfsuaaAfaUfGfaagaUfaGfauucasgsu		ACUGAAUCUAUCUUCAUUUUACU	
AD-1736161	ascscacuAfaAfCfUfuguuccuususa		VPusAfsaagGfaAfCfaaguUfuAfguggususc		GAACCACUAAACUUGUUCCUUUC	
AD-1736162	asgsuguuCfuUfUfAfcuccuuacsasa		VPusUfsguaAfgGfAfguaaAfgAfacacusgsa		UCAGUGUUCUUUACUCCUUACAG	
AD-1736163	csusuuacUfcUfUfAfacaggauusasa		VPusUfsaauCfcUfGfuuaaGfaGfuaaagsgsa		UCCUUUACUCUUAACAGGAUUAU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736164	usasuaccUfaAfGfAfacauauuascsa		VPusGfsuaaUfaUfGfuucuUfaGfguauasasg		CUUAUACCUAAGAACAUAUUACA	
AD-1736165	csusucuaCfuGfAfGfaugauccasasa		VPusUfsuggAfuCfAfucucAfgUfagaagsasa		UUCUUCUACUGAGAUGAUCCAAG	
AD-1736166	csusguauUfuUfCfUfcauagagusasa		VPusUfsacuCfuAfUfgagaAfaAfuacagsasa		UUCUGUAUUUUCUCAUAGAGUAC	
AD-1736167	ascsuuuuCfuCfUfUfucaguugusasa		VPusUfsacaAfcUfGfaaagAfgAfaaagusasu		AUACUUUUCUCUUUCAGUUGUAG	
AD-1736168	asusuaauUfuCfUfAfgucugugasasa		VPusUfsucaCfaGfAfcuagAfaAfuuaausgsa		UCAUUAAUUUCUAGUCUGUGAAA	
AD-1736169	csuscuguAfuAfAfGfagguuucascsa		VPusGfsugaAfaCfCfcuuAfuAfcagagsasa		UUCUCUGUAUAAGAGGUUUCACC	
AD-1736170	gsascuuuCfaAfAfGfuacuaauascsa		VPusGfsuauUfaGfUfacuuUfgAfaagucsasa		UUGACUUUCAAAGUACUAAUACU	
AD-1736171	ususugccAfuUfAfUfacaaaguususa		VPusAfsaacUfuUfGfuauaAfuGfgcaaascsa		UGUUUGCCAUUAUACAAAGUUUG	
AD-1736172	gsasacacUfaUfCfGfacauaccuscsa		VPusGfsaggUfaUfGfucgaUfaGfuguucsasg		CUGAACACUAUCGACAUACCUCA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736173	usasgaauGfaCfAfUfuuacuaausasa		VPusUfsauuAfgUfAfaaugUfcAfuucuascsg		CGUAGAAUGACAUUUACUAAUAU	
AD-1736174	asasgcuaCfuUfAfGfaaauguuusasa		VPusUfsaaaCfaUfUfucuaAfgUfagcuusgsu		ACAAGCUACUUAGAAAUGUUUAG	
AD-1736175	cscsuuagUfaCfUfCfucagagaususa		VPusAfsaucUfcUfGfagagUfaCfuaaggsgsa		UCCCUUAGUACUCUCAGAGAUUA	
AD-1736176	usgsaaugCfaCfAfCfuaacguaasusa		VPusAfsuuaCfgUfUfagugUfgCfauucasasg		CUUGAAUGCACACUAACGUAAUG	
AD-1736177	asasgccuAfaUfGfAfugauaauusasa		VPusUfsaauUfaUfCfaucaUfuAfggcuususg		CAAAGCCUAAUGAUGAUAAUUAU	
AD-1736178	asasacuuUfuUfAfCfuaucccausasa		VPusUfsaugGfgAfUfaguaAfaAfaguuuscsc		GGAAACUUUUUACUAUCCCAUAU	
AD-1736179	csusagcuGfaUfAfCfucuuaagusasa		VPusUfsacuUfaAfGfaguaUfcAfgcuagscsu		AGCUAGCUGAUACUCUUAAGUAU	
AD-1736180	asgscaugAfaAfAfGfauaacucusasa		VPusUfsagaGfuUfAfucuuUfuCfaugcusgsc		GCAGCAUGAAAAGAUAACUCUAA	
AD-1736181	usasagccAfuUfAfUfgcuauuagsusa		VPusAfscuaAfuAfGfcauaAfuGfgcuuasgsu		ACUAAGCCAUUAUGCUAUUAGUU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736182	uscsuagcUfuUfUfAfgcuaacausasa		VPusUfsaugUfuAfGfcuaaAfaGfcuagasasu		AUUCUAGCUUUUAGCUAACAUAU	
AD-1736183	gsusgugaUfuCfUfUfcaaacuucsasa		VPusUfsgaaGfuUfUfgaagAfaUfcacacsasa		UUGUGUGAUUCUUCAAACUUCAC	
AD-1736184	uscsuccaGfaCfCfUfaacaguuususa		VPusAfsaaaCfuGfUfuaggUfcUfggagasgsa		UCUCUCCAGACCUAACAGUUUUA	
AD-1736185	csusuuuuUfuCfAfUfcuagccuusgsa		VPusCfsaagGfcUfAfgaugAfaAfaaaagsasa		UUCUUUUUUUCAUCUAGCCUUGC	
AD-1736186	csasaaauAfaUfUfCfuugacaucsusa		VPusAfsgauGfuCfAfagaaUfuAfuuuugsasc		GUCAAAAUAAUUCUUGACAUCUA	
AD-1736187	gscsaucaCfuUfUfCfugaaaauasasa		VPusUfsuauUfuUfCfagaaAfgUfgaugcsusg		CAGCAUCACUUUCUGAAAAUAAG	
AD-1736188	uscsuuuuGfuGfAfAfacauacuasusa		VPusAfsuagUfaUfGfuucAfcAfaaagasusg		CAUCUUUUGUGAAACAUACUAUU	
AD-1736189	csusauuuCfuUfCfCfauaggcuasasa		VPusUfsuagCfcUfAfuggaAfgAfaauagsasa		UUCUAUUUCUUCCAUAGGCUAAA	
AD-1736190	csusucaaUfgAfAfGfuguuaacasasa		VPusUfsuguUfaAfCfacuuCfaUfugaagsasg		CUCUUCAAUGAAGUGUUAACAAC	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736191	ususugccUfuCfAfUfucuacuuuscsa		VPusGfsaaaGfuAfGfaaugAfaGfgcaaasasc		GUUUUGCCUUCAUUCUACUUUCU	
AD-1736192	asgsguuuUfuAfAfAfuguccuaasasa		VPusUfsuuaGfgAfCfauuuAfaAfaaccusgsa		UCAGGUUUUUAAAUGUCCUAAAA	
AD-1736193	gsasauauCfuUfUfGfaguccuucsasa		VPusUfsgaaGfgAfCfucaaAfgAfuauucsasc		GUGAAUAUCUUUGAGUCCUUCAA	
AD-1736194	gsasacacUfuCfCfAfaagauuaasusa		VPusAfsuuaAfuCfUfuuggAfaGfuguucsasg		CUGAACACUUCCAAAGAUUAAUC	
AD-1736195	csusaaauUfuUfGfUfcuaacaaasusa		VPusAfsuuuGfuUfAfgacaAfaAfuuuagsgsc		GCCUAAAUUUUGUCUAACAAAUG	
AD-1736196	gsusaaacAfaCfUfUfuaaaauugcsusa		VPusAfsgcaAfuUfUfuaagUfuGfuuuacsusc		GAGUAAACAACUUAAAAUUGCUU	
AD-1736197	asasaauaAfuUfUfAfcucacucasgsa		VPusCfsugaGfuGfAfguaaAfuUfauuuusasg		CUAAAAUAAUUUACUCACUCAGA	
AD-1736198	gsascaucUfaUfUfCfuguuggucsusa		VPusAfsgacCfaAfCfagaaUfaGfaugucsasg		CUGACAUCUAUUCUGUUGGUCUG	
AD-1736199	usasacugAfgUfAfGfucuuauaususa		VPusAfsauaUfaAfGfacuaCfuCfaguuasgsg		CCUAACUGAGUAGUCUUAUAUUU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736200	uscsuggaAfuUfUfAfgccuucuasasa		VPusUfsuagAfaGfGfcuaaAfuUfccagascsg		CGUCUGGAAUUUAGCCUUCUAAU	
AD-1736201	ascsaugcCfuUfGfAfacucuugasasa		VPusUfsucaAfgAfGfuucaAfgGfcaugususu		AAACAUGCCUUGAACUCUUGAAC	
AD-1736202	asuscaagCfaCfUfUfcuugcacususa		VPusAfsaguGfcAfAfgaagUfgCfuugaususu		AAAUCAAGCACUUCUUGCACUUG	
AD-1736203	csusugcuUfuUfCfAfucuuuauascsa		VPusGfsuauAfaAfGfaugaAfaAfgcaagsusg		CACUUGCUUUUCAUCUUUAUACU	
AD-1736204	ususuucuCfcCfUfAfuguaauauscsa		VPusGfsauaUfuAfCfauagGfgAfgaaaasgsc		GCUUUUCUCCCUAUGUAAUAUCU	
AD-1736205	usgscuuuCfuUfCfUfaugucuaasasa		VPusUfsuuaGfaCfAfuagaAfgAfaagcasusa		UAUGCUUUCUUCUAUGUCUAAAA	
AD-1736206	ascscugcUfuAfGfCfaaaucgucsusa		VPusAfsgacGfaUfUfugcuAfaGfcaggususc		GAACCUGCUUAGCAAAUCGUCUG	
AD-1736207	asusauucCfuCfUfAfcccuuucascsa		VPusGfsugaAfaGfGfguagAfgGfaauauscsu		AGAUAUUCCUCUACCCUUUCACA	
AD-1736208	uscsccacUfuUfUfCfuuuggguususa		VPusAfsaacCfcAfAfagaaAfaGfugggasusu		AAUCCCACUUUUCUUUGGGUUUC	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736209	asgsgcuuCfuUfGfUfauauacuusasa		VPusUfsaagUfaUfAfuacaAfgAfagccusgsc		GCAGGCUUCUUGUAUAUACUUAU	
AD-1736210	asasacuuGfaUfCfUfguguuucasgsa		VPusCfsugaAfaCfAfcagaUfcAfaguuusgsa		UCAAACUUGAUCUGUGUUUCAGG	
AD-1736211	ususugcuUfuAfAfUfgcuaaauuscsa		VPusGfsaauUfuAfGfcauuAfaAfgcaaasasg		CUUUUGCUUUAAUGCUAAAUUCC	
AD-1736212	asgsacuaGfcUfGfUfuauuuguasusa		VPusAfsuacAfaAfUfaacaGfcUfagucususu		AAAGACUAGCUGUUAUUUGUAUU	
AD-1736213	ususccuaCfuUfUfCfccuugaausasa		VPusUfsauuCfaAfGfggaaAfgUfaggaasgsc		GCUUCCUACUUUCCCUUGAAUAG	
AD-1736214	csasgaacUfgAfAfUfgcucaaguscsa		VPusGfsacuUfgAfGfcauuCfaGfuucugsgsa		UCCAGAACUGAAUGCUCAAGUCU	
AD-1736215	uscsuuguUfaCfUfAfauuucucasusa		VPusAfsugaGfaAfAfuuagUfaAfcaagasasc		GUUCUUGUUACUAAUUUCUCAUA	
AD-1736216	csuscaguGfaUfAfGfccuuuauascsa		VPusGfsuauAfaAfGfgcuaUfcAfcugagsusu		AACUCAGUGAUAGCCUUUAUACC	
AD-1736217	ususuuauGfcUfCfCfuaaaacauscsa		VPusGfsaugUfuUfUfaggaGfcAfuaaaasgsa		UCUUUUAUGCUCCUAAAACAUCU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736218	ususcuccUfuAfGfGfuuauguucsasa		VPusUfsgaaCfaUfAfaccuAfaGfgagaasusu		AAUUCUCCUUAGGUUAUGUUCAG	
AD-1736219	asusugcuCfaUfCfGfagacauaasasa		VPusUfsuuaUfgUfCfucgaUfgAfgcaausasg		CUAUUGCUCAUCGAGACAUAAAA	
AD-1736220	cscsuuugUfaCfAfUfacacacuusasa		VPusUfsaagUfgUfGfuaugUfaCfaaaggsasa		UUCCUUUGUACAUACACACUUAG	
AD-1736221	ususgaacCfaAfGfAfgcacaugasasa		VPusUfsucaUfgUfGfcucuUfgGfuucaasgsu		ACUUGAACCAAGAGCACAUGAAU	
AD-1736222	uscsagggAfuUfUfUfaaagucuasasa		VPusUfsuagAfcUfUfuaaaAfuCfccugasgsg		CCUCAGGGAUUUUAAAGUCUAAU	
AD-1736223	usascuugCfuUfAfUfaaagugausasa		VPusUfsaucAfcUfUfuauaAfgCfaaguascsc		GGUACUUGCUUAUAAAGUGAUAG	
AD-1736224	asusgcauCfuAfAfAfccuaccuusgsa		VPusCfsaagGfuAfGfguuuAfgAfugcausgsc		GCAUGCAUCUAAACCUACCUUGA	
AD-1736225	ususgggaAfaAfCfAfcuauuaugsasa		VPusUfscauAfaUfAfguguUfuUfcccaasgsu		ACUUGGGAAAACACUAUUAUGAA	
AD-1736226	asasacucCfaAfAfGfagaaaugasasa		VPusUfsucaUfuUfCfucuuUfgGfaguuusgsa		UCAAACUCCAAAGAGAAAUGAAU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736227	asusgggcAfuUfUfUfucaaaacasusa		VPusAfsuguUfuUfGfaaaAfuGfcccausasu		AUAUGGGCAUUUUUCAAAACAUU	
AD-1736228	asusaaugGfaAfCfUfuggacucasasa		VPusUfsugaGfuCfCfaaguUfcCfauuauscsu		AGAUAAUGGAACUUGGACUCAAC	
AD-1736229	usgsuguaGfaUfGfAfcgaaaccasasa		VPusUfsuggUfuUfCfgucaUfcUfacacasasa		UUUGUGUAGAUGACGAAACCAAG	
AD-1736230	ususcuacCfuCfAfAfagauaagascsa		VPusGfsucuUfaUfCfuugAfgGfuagaascsa		UGUUCUACCUCAAAGAUAAGACA	
AD-1736231	asgsaaggCfaUfAfUfugaguuaususa		VPusAfsauaAfcUfCfaauaUfgCfcuucusasa		UUAGAAGGCAUAUUGAGUUAUUU	
AD-1736232	asusggagUfuUfUfUfcugcuauususa		VPusAfsaauAfgCfAfgaaaAfaCfuccausgsu		ACAUGGAGUUUUUCUGCUAUUUU	
AD-1736233	uscsaguuUfcUfCfAfuuaguuugsusa		VPusAfscaaAfcUfAfaugaGfaAfacugasgsg		CCUCAGUUUCUCAUUAGUUUGUC	
AD-1736234	csusgcauAfuAfUfAfagaacgaasasa		VPusUfsuucGfuUfCfuuauAfuAfugcagsasa		UUCUGCAUAUAUAAGAACGAAAU	
AD-1736235	usgsagccAfaAfAfUfauuaaauuscsa		VPusGfsaauUfuAfAfuauuUfuGfgcucasgsa		UCUGAGCCAAAAUAUUAAAUUCU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736236	asgsaaugAfuAfUfUfuccuguuususa		VPusAfsaaaCfaGfGfaaauAfuCfauucususg		CAAGAAUGAUAUUUCCUGUUUUA	
AD-1736237	gsusgcucUfaUfAfUfaaaucuucscsa		VPusGfsgaaGfaUfUfuauaUfaGfagcacsasa		UUGUGCUCUAUAUAAAUCUUCCC	
AD-1736238	ususuacaGfaGfAfAfgcaucuuasusa		VPusAfsuaaGfaUfGfcuucUfcUfguaaasasu		AUUUUACAGAGAAGCAUCUUAUU	
AD-1736239	gsuscuugAfgUfUfCfugcaugacsasa		VPusUfsgucAfuGfCfagaaCfuCfaagacsasu		AUGUCUUGAGUUCUGCAUGACAG	
AD-1736240	csusucaaAfuCfUfAfuaauuuuascsa		VPusGfsuaaAfaUfUfauagAfuUfugaagsgsg		CCCUUCAAAUCUAUAAUUUUACU	
AD-1736241	gsasagcaUfaUfAfGfaacucuaususa		VPusAfsauaGfaGfUfucuaUfaUfgcuucsasc		GUGAAGCAUAUAGAACUCUAUUU	
AD-1736242	gsasgcugCfuUfCfUfaaauaacasasa		VPusUfsuguUfaUfUfuagaAfgCfagcucsusc		GAGAGCUGCUUCUAAAUAACAAA	
AD-1736243	usgsacugUfaUfUfUfccugaucasusa		VPusAfsugaUfcAfGfgaaaUfaCfagucascsa		UGUGACUGUAUUUCCUGAUCAUU	
AD-1736244	gsusucugAfaGfGfAfuauacuucsusa		VPusAfsgaaGfuAfUfauccUfuCfagaacsgsc		GCGUUCUGAAGGAUAUACUUCUG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736245	gsusgaagCfaUfGfAfuucaauacsusa		VPusAfsguaUfuGfAfaucaUfgCfuucacsasg		CUGUGAAGCAUGAUUCAAUACUG	
AD-1736246	asasugcuGfcUfUfCfacagauuususa		VPusAfsaaaUfcUfGfugaaGfcAfgcauuscsg		CGAAUGCUGCUUCACAGAUUUUU	
AD-1736247	usgsugggUfuAfUfGfuuaaucugsasa		VPusUfscagAfuUfAfacauAfaCfccacasgsu		ACUGUGGGUUAUGUUAAUCUGAA	
AD-1736248	gsasguacAfgAfAfGfaaugcucasusa		VPusAfsugaGfcAfUfucuuCfuGfuacucsasc		GUGAGUACAGAAGAAUGCUCAUG	
AD-1736249	csusguauUfuCfAfUfccuagauususa		VPusAfsaauCfuAfGfgaugAfaAfuacagscsu		AGCUGUAUUUCAUCCUAGAUUUU	
AD-1736250	asasucugGfuAfAfAfugcuggaasasa		VPusUfsuucCfaGfCfauuuAfcCfagauusgsc		GCAAUCUGGUAAAUGCUGGAAAA	
AD-1736251	usgscucaGfaUfUfAfccugaucgsusa		VPusAfscgaUfcAfGfguaaUfcUfgagcasasu		AUUGCUCAGAUUACCUGAUCGUG	
AD-1736252	gsascagcUfaUfGfGfaguuugcgsusa		VPusAfscgcAfaAfCfuccaUfaGfcugucsasg		CUGACAGCUAUGGAGUUUGCGUG	
AD-1736253	usasgaacAfuGfCfUfcacuuacasasa		VPusUfsuguAfaGfUfgagcAfuGfuucuasusa		UAUAGAACAUGCUCACUUACAAA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736254	asusuaugCfuUfCfAfuuucacuasusa		VPusAfsuagUfgAfAfaugaAfgCfauaauscsa		UGAUUAUGCUUCAUUUCACUAUG	
AD-1736255	csasacagCfaAfGfUfcauaaaagsusa		VPusAfscuuUfuAfUfgacuUfgCfuguugsgsu		ACCAACAGCAAGUCAUAAAAGUA	
AD-1736256	ususgucuGfaAfAfAfugucuuuasasa		VPusUfsuaaAfgAfCfauuuUfcAfgacaasusg		CAUUGUCUGAAAAUGUCUUUAAG	
AD-1736257	usgsuuggUfuCfAfAfaggacaaususa		VPusAfsauuGfuCfCfuugAfaCfcaacasgsa		UCUGUUGGUUCAAAGGACAAUUG	
AD-1736258	uscsuaaaCfuUfUfAfauauaucgsasa		VPusUfscgaUfaUfAfuuaaAfgUfuuagasgsc		GCUCUAAACUUUAAUAUAUCGAA	
AD-1736259	asasgugaAfaCfAfUfgacugucgsusa		VPusAfscgaCfaGfUfcaugUfuUfcacuusasa		UUAAGUGAAACAUGACUGUCGUG	
AD-1736260	asuscgucCfaUfAfCfaguuuucasusa		VPusAfsugaAfaAfCfuguaUfgGfacgausasu		AUAUCGUCCAUACAGUUUUCAUU	
AD-1736261	csusucagGfaAfAfUfaguaggaasasa		VPusUfsuucCfuAfCfuauuUfcCfugaagscsa		UGCUUCAGGAAAUAGUAGGAAAA	
AD-1736262	csascccuUfuCfUfGfuaaggacusgsa		VPusCfsaguCfcUfUfacagAfaAfgggugsgsg		CCCACCCUUUCUGUAAGGACUGU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736263	asasagagAfuAfCfCfugacauccsusa		VPusAfsggaUfgUfCfagguAfuCfucuuususg		CAAAAGAGAUACCUGACAUCCUG	
AD-1736264	asusgagcAfuUfAfAfuguuuucusgsa		VPusCfsagaAfaAfCfauuaAfuGfcucaususa		UAAUGAGCAUUAAUGUUUUCUGA	
AD-1736265	usgsacauUfuUfUfUfcucauagasasa		VPusUfsucuAfuGfAfgaaaAfaAfugucasasc		GUUGACAUUUUUUCUCAUAGAAA	
AD-1736266	csasgagaUfuAfAfAffugacuacusasa		VPusUfsaguAfgUfCfauuuAfaUfcucugsasu		AUCAGAGAUUAAAUGACUACUAG	
AD-1736267	gscsugucAfaAfUfGfuuauauugsusa		VPusAfscaaUfaUfAfacauUfuGfacagcsasu		AUGCUGUCAAAUGUUAUAUUGUU	
AD-1736268	asasuauaAfuAfCfUfacagcaaasasa		VPusUfsuuuGfcUfGfuaguAfuUfauauuscsc		GGAAUAUAAUACUACAGCAAAAU	
AD-1736269	gsgsugucUfaAfAfUfauaaauuucsasa		VPusUfsgaaAfuUfAfuauuUfaGfacaccscsu		AGGGUGUCUAAAUAUAAUUUCAU	
AD-1736270	csuscuuuAfuAfCfAfaaaugagasgsa		VPusCfsucuCfaUfUfuuguAfuAfaagagsasa		UUCUCUUUAUACAAAAUGAGAGU	
AD-1736271	gscsaguaCfcAfAfAfugaauaaasasa		VPusUfsuuuAfuUfCfauuuGfgUfacugcsusa		UAGCAGUACCAAAUGAAUAAAAG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736272	ususguugGfuAfCfAfcaagguaasasa		VPusUfsuuaCfcUfUfguguAfcCfaacaasusc		GAUUGUUGGUACACAAGGUAAAC	
AD-1736273	csuscuuaUfuUfAfAfcuuaaccgsusa		VPusAfscggUfuAfAfguuaAfaUfaagagsusu		AACUCUUAUUUAACUUAACCGUC	
AD-1736274	usgscuugAfuGfAfUfacaaugaasusa		VPusAfsuucAfuUfGfuaucAfuCfaagcasusu		AAUGCUUGAUGAUACAAUGAAUG	
AD-1736275	asascuggGfaAfAfGfacaauuugsasa		VPusUfscaaAfuUfGfucuuUfcCfcaguusasc		GUAACUGGGAAAGACAAUUUGAA	
AD-1736276	csusccuuAfuAfUfGfacuauuugsasa		VPusUfscaaAfuAfGfucauAfuAfaggagscsc		GGCUCCUUAUAUGACUAUUUGAA	
AD-1736277	asgsucauGfcUfAfAfccaauggasasa		VPusUfsuccAfuUfGfguuaGfcAfugacusgsa		UCAGUCAUGCUAACCAAUGGAAA	
AD-1736278	cscsugaaGfuCfAfCfacagcuaasusa		VPusAfsuuaGfcUfGfugugAfcUfucaggsasc		GUCCUGAAGUCACACAGCUAAUG	
AD-1736279	ususgcugCfuGfAfCfaacaaagasusa		VPusAfsucuUfuGfUfugucAfgCfagcaasusg		CAUUGCUGCUGACAACAAAGAUA	
AD-1736280	usascugaCfuUfUfGfccuguaaasgsa		VPusCfsuuuAfcAfGfgcaaAfgUfcaguasasu		AUUACUGACUUUGCCUGUAAAGA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736281	asasucccUfaUfUfUfuaaaauucscsa		VPusGfsgaaUfuUfUfaaaaUfaGfggauusgsu		ACAAUCCCUAUUUUAAAAUUCCC	
AD-1736282	gsusgccuUfaGfGfAfgauuacccsusa		VPusAfsgggUfaAfUfccuUfaAfggcacsusc		GAGUGCCUUAGGAGAUUACCCUU	
AD-1736283	gsascaauCfuAfAfAfuauaucauscsa		VPusGfsaugAfuAfUfauuuAfgAfuugucsusg		CAGACAAUCUAAAUAUAUCAUCA	
AD-1736284	usgsugauAfaUfGfAfacaccguasasa		VPusUfsuacGfgUfGfucaUfuAfucacasasg		CUUGUGAUAAUGAACACCGUAAG	
AD-1736285	uscsaccgUfuGfUfAfaagacuuususa		VPusAfsaaaGfuCfUfuuacAfaCfggugasusu		AAUCACCGUUGUAAAGACUUUUU	
AD-1736286	ususagagAfaGfCfUfuccugacasusa		VPusAfsuguCfaGfGfagcUfuCfucuaasusc		GAUUAGAGAAGCUUCCUGACAUC	
AD-1736287	asascaguAfaAfGfAfaaugcuacsusa		VPusAfsguaGfcAfUfuucuUfuAfcuguusasu		AUAACAGUAAAGAAAUGCUACUU	
AD-1736288	usasuguuCfuGfAfCfuugagagususa		VPusAfsacuCfuCfAfagucAfgAfacauasasa		UUUAUGUUCUGACUUGAGAGUUA	
AD-1736289	ususagagCfaUfGfCfuaucuuuasgsa		VPusCfsuaaAfgAfUfagcaUfgCfucuaasusu		AAUUAGAGCAUGCUAUCUUUAGG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736290	usasgucuUfuGfAfUfugaaauaasgsa		VPusCfsuuaUfuUfCfaaucAfaAfgacuasusg		CAUAGUCUUUGAUUGAAAUAAGU	
AD-1736291	ususgguaAfaCfGfAfgauuuaacsasa		VPusUfsguuAfaAfUfcucgUfuUfaccaasasg		CUUUGGUAAACGAGAUUUAACAU	
AD-1736292	gsuscugaAfaAfUfUfgcuuucaususa		VPusAfsaugAfaAfGfcaauUfuUfcagacscsu		AGGUCUGAAAAUUGCUUUCAUUU	
AD-1736293	asusgaacUfuGfUfUfgccuuguasasa		VPusUfsuacAfaGfGfcaacAfaGfuucausgsc		GCAUGAACUUGUUGCCUUGUAAA	
AD-1736294	gsgsgcaaUfaAfAfCfuguaucaasasa		VPusUfsuugAfuAfCfaguuUfaUfugcccsasa		UUGGGCAAUAAACUGUAUCAAAA	
AD-1736295	ascsauguUfaGfCfAfuauaaugusasa		VPusUfsacaUfuAfUfaugcUfaAfcaugusasc		GUACAUGUUAGCAUAUAAUGUAU	
AD-1736296	usgsugagAfgUfAfUfagaauuucsusa		VPusAfsgaaAfuUfCfuauaCfuCfucacasgsu		ACUGUGAGAGUAUAGAAUUUCUU	
AD-1736297	asusccuuCfaUfUfUfggcacuausasa		VPusUfsauaGfuGfCfcaaaUfgAfaggaususa		UAAUCCUUCAUUUGGCACUAUAG	
AD-1736298	ascsauuuAfgAfAfAfguagcuuusasa		VPusUfsaaaGfcUfAfcuuuCfuAfaaugusgsu		ACACAUUUAGAAAGUAGCUUUAU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736299	asascuguUfcUfAfUfaaagcaaasgsa		VPusCfsuuuGfcUfUfuauaGfaAfcaguusasa		UUAACUGUUCUAUAAAGCAAAGC	
AD-1736300	cscsuccaGfaGfAfUfgaaagaucsusa		VPusAfsgauCfuUfUfcaucUfcUfggaggsasg		CUCCUCCAGAGAUGAAAGAUCUU	
AD-1736301	ususguuuAfaCfUfAfugacuccusasa		VPusUfsaggAfgUfCfauagUfuAfaacaascsa		UGUUGUUUAACUAUGACUCCUAA	
AD-1736302	csusguuuGfaCfAfAfugcuuugususa		VPusAfsacaAfaGfCfauugUfcAfaacagsasa		UUCUGUUUGACAAUGCUUUGUUC	
AD-1736303	usgsuccuAfaAfAfGfaaauuuuuscsa		VPusGfsaaaAfaUfUfucuuUfuAfggacasasc		GUUGUCCUAAAAGAAAUUUUUCU	
AD-1736304	ascsagauUfgAfAfCfaaagaacususa		VPusAfsaguUfcUfUfuguuCfaAfucugusasg		CUACAGAUUGAACAAAGAACUUA	
AD-1736305	gsusuuaaCfcUfGfUfccaaacuuscsa		VPusGfsaagUfuUfGfgacaGfgUfuaaacsgsa		UCGUUUAACCUGUCCAAACUUCU	
AD-1736306	csasaaauGfuUfUfAfacuuuaccsasa		VPusUfsgguAfaAfGfuuaaAfcAfuuuugsgsu		ACCAAAAUGUUUAACUUUACCAA	
AD-1736307	uscsccauUfgUfGfUfaauauuuasusa		VPusAfsuaaAfuAfUfuacaCfaAfugggascsu		AGUCCCAUUGUGUAAUAUUUAUU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736308	gsusugggUfaAfAfUfaugcuuaususa		VPusAfsauaAfgCfAfuauuUfaCfccaacsasu		AUGUUGGGUAAAUAUGCUUAUUG	
AD-1736309	csasggguUfgUfCfUfuugagucusgsa		VPusCfsagaCfuCfAfaagaCfaAfcccugsasg		CUCAGGGUUGUCUUUGAGUCUGC	
AD-1736310	gscsuaaaAfuCfCfAfacugcaaususa		VPusAfsauuGfcAfGfuuggAfuUfuuagcscsc		GGGCUAAAAUCCAACUGCAAUUG	
AD-1736311	csasggacUfgAfAfGfuguguaugsusa		VPusAfscauAfcAfCfacuuCfaGfuccugsgsc		GCCAGGACUGAAGUGUGUAUGUC	
AD-1736312	gsasguacCfaAfUfUfgccuuauusasa		VPusUfsaauAfaGfGfcaauUfgGfuacucscsu		AGGAGUACCAAUUGCCUUAUUAU	
AD-1736313	asasgugcCfuAfUfGfugaagugasusa		VPusAfsucaCfuUfCfacauAfgGfcacuususu		AAAAGUGCCUAUGUGAAGUGAUU	
AD-1736314	usasacaaUfaAfUfAfgaacugccsasa		VPusUfsggcAfgUfUfcuauUfaUfuguuasgsg		CCUAACAAUAAUAGAACUGCCAG	
AD-1736315	gscsuguuCfcAfUfAfccauugcususa		VPusAfsagcAfaUfGfguauGfgAfacagcsasg		CUGCUGUUCCAUACCAUUGCUUU	
AD-1736316	usasgacuGfgAfGfAfagauuauuscsa		VPusGfsaauAfaUfCfuucuCfcAfgucuasgsa		UCUAGACUGGAGAAGAUUAUUCA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736317	ususccaaCfaGfCfAfucaccaaasusa		VPusAfsuuuGfgUfGfaugcUfgUfuggaasgsg		CCUUCCAACAGCAUCACCAAAUG	
AD-1736318	usasauugGfuAfCfAfgauucugususa		VPusAfsacaGfaAfUfcuguAfcCfaauuascsa		UGUAAUUGGUACAGAUUCUGUUG	
AD-1736319	gsasgaaaCfaUfUfAfuuuguuguscsa		VPusGfsacaAfcAfAfauaaUfgUfuucucsusu		AAGAGAAACAUUAUUUGUUGUCA	
AD-1736320	csgscucuCfaAfUfUfgcuaguggsusa		VPusAfsccaCfuAfGfcaauUfgAfgagcgscsc		GGCGCUCUCAAUUGCUAGUGGUC	
AD-1736321	csgsguauCfaGfAfAfacagcaaasusa		VPusAfsuuuGfcUfGfuucUfgAfuaccgsusc		GACGGUAUCAGAAACAGCAAAUA	
AD-1736322	cscscagaCfaUfAfAfuuuuauaususa		VPusAfsauaUfaAfAfauauaUfgUfcugggsasg		CUCCCAGACAUAAUUUUAUAUUU	
AD-1736323	usasguacAfuUfUfUfgagguauususa		VPusAfsaauAfcCfUfcaaaAfuGfuacuasasc		GUUAGUACAUUUUGAGGUAUUUU	
AD-1736324	asasaugcUfaUfUfGfauaacagusasa		VPusUfsacuGfuUfAfucaaUfaGfcauuusasc		GUAAAUGCUAUUGAUAACAGUAA	
AD-1736325	usasgcugAfaUfUfUfgggacuausgsa		VPusCfsauaGfuCfCfcaaaUfuCfagcuasusc		GAUAGCUGAAUUUGGGACUAUGU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736326	asusugugGfuUfUfUfcaaagauasusa		VPusAfsuauCfuUfUfgaaaAfcCfacaausgsg		CCAUUGUGGUUUUCAAAGAUAUU	
AD-1736327	cscsugguUfgCfAfGfuaucugaasasa		VPusUfsuucAfgAfUfacugCfaAfccaggsusu		AACCUGGUUGCAGUAUCUGAAAA	
AD-1736328	usasgaauGfgUfUfGfuugagcuasasa		VPusUfsuagCfuCfAfacaaCfcAfuucuascsa		UGUAGAAUGGUUGUUGAGCUAAG	
AD-1736329	csusggccAfuCfAfUfuauuacugsusa		VPusAfscagUfaAfUfaaugAfuGfgccagscsu		AGCUGGCCAUCAUUAUUACUGUG	
AD-1736330	ususgacaGfaUfAfAfaauacgaasgsa		VPusCfsuucGfuAfUfuuuaUfcUfgucaasusu		AAUUGACAGAUAAAAUACGAAGU	
AD-1736331	uscsacaaAfcAfCfAfucauuacasasa		VPusUfsuguAfaUfGfauguGfuUfugugasasu		AUUCACAAACACAUCAUUACAAG	
AD-1736332	cscsaugaUfuGfUfAfugaaaauasgsa		VPusCfsuauUfuUfCfauacAfaUfcauggsasa		UUCCAUGAUUGUAUGAAAAUAGU	
AD-1736333	csascagaGfuAfAfUfgaauauuusasa		VPusUfsaaaUfaUfUfcauuAfcUfcugugsusc		GACACAGAGUAAUGAAUAUUUAA	
AD-1736334	asgscugcUfuAfGfUfggaagaugsusa		VPusAfscauCfuUfCfcacuAfaGfcagcuscsc		GGAGCUGCUUAGUGGAAGAUGUA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736335	usasgcucUfgUfGfUfgcugauacscsa		VPusGfsguaUfcAfGfcacaCfaGfagcuasgsa		UCUAGCUCUGUGUGCUGAUACCU	
AD-1736336	csasuucgAfgAfGfAfauaugagcsusa		VPusAfsgcuCfaUfAfuucuCfuCfgaaugsusa		UACAUUCGAGAGAAUAUGAGCUG	
AD-1736337	asusgcauUfuUfCfUfgaaaaugusasa		VPusUfsacaUfuUfUfcagaAfaAfugcausasc		GUAUGCAUUUUCUGAAAAUGUAU	
AD-1736338	gsusuucgAfcCfAfAfguaucccasasa		VPusUfsuggGfaUfAfcuugGfuCfgaaacsusu		AAGUUUCGACCAAGUAUCCCAAA	
AD-1736339	uscsuugcUfuGfCfCfCfacaauaucsgsa		VPusCfsgauAfuUfGfuggcAfaGfcaagasusa		UAUCUUGCUUGCCACAAUAUCGG	
AD-1736340	gsgsguacAfaGfAfGfggaauacasasa		VPusUfsuguAfuUfCfccucUfuGfuacccsgsa		UCGGGUACAAGAGGGAAUACAAA	
AD-1736341	gsgsugauCfaAfAfUfccugugucsusa		VPusAfsgacAfcAfGfgauuUfgAfucaccsusg		CAGGUGAUCAAAUCCUGUGUCUC	
AD-1736342	csasguggGfuUfUfCfuaggauagsgsa		VPusCfscuaUfcCfUfagaaAfcCfcacugsusc		GACAGUGGGUUUCUAGGAUAGGU	
AD-1736343	asascuaaGfuAfUfUfuuuaaggascsa		VPusGfsuccUfuAfAfaaauAfcUfuaguusasc		GUAACUAAGUAUUUUUAAGGACA	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736344	csasuaauGfuGfAfUfuguuaaaususa		VPusAfsauuUfaAfCfaaucAfcAfuuaugsgsg		CCCAUAAUGUGAUUGUUAAAUUU	
AD-1736345	gsasgaagAfaUfUfAfagaaaacuscsa		VPusGfsaguUfuUfCfuuaaUfuCfuucucsasa		UUGAGAAGAAUUAAGAAAACUCU	
AD-1736346	gsasagagAfaAfUfUfgauuguuusasa		VPusUfsaaaCfaAfUfcaauUfuCfucuucsusc		GAGAAGAGAAAUUGAUUGUUUAU	
AD-1736347	asgsugugAfaAfCfUfugugccausasa		VPusUfsaugGfcAfCfaaguUfuCfacacususu		AAAGUGUGAAACUUGUGCCAUAG	
AD-1736348	csusgagaCfaCfUfGfagaaauguscsa		VPusGfsacaUfuUfCfucagUfgUfcucagsgsa		UCCUGAGACACUGAGAAAUGUCC	
AD-1736349	usgsgcuuAfuAfUfGfuguuuaaasgsa		VPusCfsuuuAfaAfCfacauAfuAfagccasasu		AUUGGCUUAUAUGUGUUUAAAGA	
AD-1736350	usgscauuUfuGfAfCfauugcaaasasa		VPusUfsuuuGfcAfAfugucAfaAfaugcasasu		AUUGCAUUUUGACAUUGCAAAAC	
AD-1736351	ususagguUfaGfAfAfguuccagasasa		VPusUfsucuGfgAfAfcuucUfaAfccuaasusg		CAUUAGGUUAGAAGUUCCAGAAU	
AD-1736352	usgscgacAfuGfAfAfaacauccususa		VPusAfsaggAfuGfUfuucAfuGfucgcasgsc		GCUGCGACAUGAAAACAUCCUUG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736353	gsasgaggAfuUfUfUfuuaccaucsusa		VPusAfsgauGfgUfAfaaaaAfuCfcucucsusu		AAGAGAGGAUUUUUUACCAUCUC	
AD-1736354	gsasagguGfaAfGfAfgaauuucasasa		VPusUfsugaAfaUfUfcucuUfcAfccuucscsa		UGGAAGGUGAAGAGAAUUUCAAA	
AD-1736355	usgsguauCfuGfAfAfuaucaugasasa		VPusUfsucaUfgAfUfauucAfgAfuaccasgsc		GCUGGUAUCUGAAUAUCAUGAAC	
AD-1736356	usgsuuggUfuUfAfAfuuuuucaascsa		VPusGfsuugAfaAfAfauuaAfaCfcaacasusg		CAUGUUGGUUUAAUUUUUCAACC	
AD-1736357	usasguugUfaAfUfUfuaaaugugsgsa		VPusCfscacAfuUfUfaaauUfaCfaacuascsu		AGUAGUUGUAAUUUAAAUGUGGA	
AD-1736358	gsusgaauGfuUfUfUfufugccauuususa		VPusAfsaaaUfgGfCfaaaaAfcAfuucacsasu		AUGUGAAUGUUUUUGCCAUUUUU	
AD-1736359	csasgagaUfgAfUfUfufuucuuuusasa		VPusUfsaaaAfgAfAfaaauCfaUfcucugscsc		GGCAGAGAUGAUUUUUCUUUUAA	
AD-1736360	asgsaaaaUfuAfGfAfuucagaucsusa		VPusAfsgauCfuGfAfaucuAfaUfuuucusgsu		ACAGAAAAUUAGAUUCAGAUCUC	
AD-1736361	ascsuggaAfaAfUfUfaagaaagusasa		VPusUfsacuUfuCfUfuaauUfuUfccagusgsg		CCACUGGAAAAUUAAGAAAGUAG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736362	usasaaguGfgGfAfAfagauaaauasasa		VPusUfsuauUfaUfCfuuucCfcAfcuuuascsa		UGUAAAGUGGGAAAGAUAAUAAA	
AD-1736363	csusaggcUfaAfGfAfaagaguugsusa		VPusAfscaaCfuCfUfuucuUfaGfccuagsusu		AACUAGGCUAAGAAAGAGUUGUA	
AD-1736364	gscsugauAfaAfAfUfuaauggausasa		VPusUfsaucCfaUfUfaauuUfuAfucagcsasc		GUGCUGAUAAAAUUAAUGGAUAA	
AD-1736365	cscsuguaUfuUfCfUfuuaguuguscsa		VPusGfsacaAfcUfAfaagaAfaUfacaggsasa		UUCCUGUAUUUCUUUAGUUGUCG	
AD-1736366	ususuguuUfuGfCfUfuuugacaasasa		VPusUfsuugUfcAfAfaagcAfaAfacaaasgsc		GCUUUGUUUUGCUUUUGACAAAC	
AD-1736367	usgsgcugUfgAfAfAfauauucucscsa		VPusGfsgagAfaUfAfuuuuCfaCfagccascsa		UGUGGCUGUGAAAAUAUUCUCCU	
AD-1736368	ascsuauuUfuAfGfGfcauagcacsusa		VPusAfsgugCfuAfUfgccuAfaAfauagusgsc		GCACUAUUUUAGGCAUAGCACUU	
AD-1736369	ususucagUfaCfUfGfuauaaagusgsa		VPusCfsacuUfuAfUfacagUfaCfugaaasasu		AUUUUCAGUACUGUAUAAAGUGG	
AD-1736370	gsusgaugCfaAfUfCfuauguuucscsa		VPusGfsgaaAfcAfUfagauUfgCfaucacscsu		AGGUGAUGCAAUCUAUGUUUCCC	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736371	usgsuuugGfcAfGfAfucucaucasasa		VPusUfsugaUfgAfGfaucuGfcCfaaacasusu		AAUGUUUGGCAGAUCUCAUCAAU	
AD-1736372	asasgguuGfuUfUfGfugaccagasasa		VPusUfsucuGfgUfCfacaaAfcAfaccuususc		GAAAGGUUGUUUGUGACCAGAAG	
AD-1736373	gsgsaaggAfaAfUfAfuuuugagasasa		VPusUfsucuCfaAfAfauauUfuCfcuuccsusu		AAGGAAGGAAAUAUUUUGAGAAU	
AD-1736374	ususuuggUfaGfCfGfugacucuuscsa		VPusGfsaagAfgUfCfacgcUfaCfcaaaasgsa		UCUUUUGGUAGCGUGACUCUUCU	
AD-1736375	usgsaacaGfgAfAfAfagauguaasasa		VPusUfsuuaCfaUfCfuuuuCfcUfguucasusu		AAUGAACAGGAAAAGAUGUAAAA	
AD-1736376	gsgsgaacCfaAfGfAfgguauaugsgsa		VPusCfscauAfuAfCfcucuUfgGfuucccsasc		GUGGGAACCAAGAGGUAUAUGGC	
AD-1736377	usgsgcacUfaGfGfUfccaaaucususa		VPusAfsagaUfuUfGfgaccUfaGfugccasgsu		ACUGGCACUAGGUCCAAAUCUUG	
AD-1736378	csascaccUfuCfAfUfauggagaususa		VPusAfsaucUfcCfAfuaugAfaGfgugugscsc		GGCACACCUUCAUAUGGAGAUUG	
AD-1736379	csusgguuUfaCfUfGfggaaauagscsa		VPusGfscuaUfuUfCfccagUfaAfaccagsasc		GUCUGGUUUACUGGGAAAUAGCC	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736380	gscsccaaAfgGfAfAfuguauauasasa		VPusUfsuauAfuAfCfaucCfuUfugggcscsu		AGGCCCAAAGGAAUGUAUAUAAG	
AD-1736381	ususaacuGfcAfAfGfaguuuacusgsa		VPusCfsaguAfaAfCfucuuGfcAfguuaasasa		UUUUAACUGCAAGAGUUUACUGU	
AD-1736382	gsasaccaCfuCfUfCfugagugcasasa		VPusUfsugcAfcUfCfagagAfgUfgguucscsu		AGGAACCACUCUCUGAGUGCAAU	
AD-1736383	ususaucuUfuUfCfAfuccuggcasusa		VPusAfsugcCfaGfGfaugaAfaAfgauaasasg		CUUUAUCUUUUCAUCCUGGCAUU	
AD-1736384	gsusgaguGfuUfGfGfuaugccaascsa		VPusGfsuugGfcAfUfaccaAfcAfcucacsgsc		GCGUGAGUGUUGGUAUGCCAACG	
AD-1736385	asgsaaugUfaUfUfUfggcuaaausasa		VPusUfsauuUfaGfCfcaaaUfaCfauucuscsa		UGAGAAUGUAUUUGGCUAAAUAA	
AD-1736386	gsasacccUfuUfUfAfuuaagaggsasa		VPusUfsccuCfuUfAfauaaAfaGfgguucscsa		UGGAACCCUUUUAUUAAGAGGAG	
AD-1736387	csusccugUfcCfAfUfagcugcgasusa		VPusAfsucgCfaGfCfuaugGfaCfaggagsgsc		GCCUCCUGUCCAUAGCUGCGAUG	
AD-1736388	ascsugagUfuGfAfAfauaaggaasgsa		VPusCfsuucCfuUfAfuucAfaCfucagusasa		UUACUGAGUUGAAAUAAGGAAGG	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736389	csusgccaAfaCfAfGfaaggagcasusa		VPusAfsugcUfcCfUfucugUfuUfggcagsgsu		ACCUGCCAAACAGAAGGAGCAUG	
AD-1736390	gsgscaaaGfuUfGfUfgaagcacuscsa		VPusGfsaguGfcUfUfcacaAfcUfuugccsasc		GUGGCAAAGUUGUGAAGCACUCC	
AD-1736391	asusaggaUfgAfUfGfaaguuuagsasa		VPusUfscuaAfaCfUfucauCfaUfccuaususu		AAAUAGGAUGAUGAAGUUUAGAG	
AD-1736392	asusucguAfuCfUfUfaaaauggcsasa		VPusUfsgccAfuUfUfuaagAfuAfcgaausasc		GUAUUCGUAUCUUAAAAUGGCAC	
AD-1736393	csascagcUfuGfGfGfuaauagcgsusa		VPusAfscgcUfaUfUfaccAfaGfcugugscsu		AGCACAGCUUGGGUAAUAGCGUU	
AD-1736394	ususugcaAfcAfAfCfauaacacusgsa		VPusCfsaguGfuUfAfuguuGfuUfgcaaasasa		UUUUUGCAACAACAUAACACUGC	
AD-1736395	usgsccacCfaUfGfUfgacuuauusgsa		VPusCfsaauAfaGfUfcacaUfgGfuggcasasa		UUUGCCACCAUGUGACUUAUUGG	
AD-1736396	uscsgauaGfaGfGfAfaaugagaasasa		VPusUfsuucUfcAfUfuuccUfcUfaucgasgsg		CCUCGAUAGAGGAAAUGAGAAAG	
AD-1736397	ususuuuaAfgUfUfAfgcaggacususa		VPusAfsaguCfcUfGfcuaaCfuUfaaaaasgsg		CCUUUUUAAGUUAGCAGGACUUU	

Nombre dúplex	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1736398	usgsuaaaUfaAfUfUfaucugccusasa		VPusUfsaggCfaGfAfuaauUfaUfuuacasusc		GAUGUAAAUAAUUAUCUGCCUAA	
AD-1736399	usgsguugUfaCfGfUfgccucaaasusa		VPusAfsuuuGfaGfGfcacgUfaCfaaccasusa		UAUGGUUGUACGUGCCUCAAAUA	
AD-1736400	cscsacacUfgAfCfUfagagccaascsa		VPusGfsuugGfcUfCfuaguCfaGfuguggsgsc		GCCCACACUGACUAGAGCCAACC	

Tabla 8. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena de sentido

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735051	CAUCUCUUUAACCAAACUUGA		1995-2015	UCAAGUUUGGUUAAAGAGAUGAA		1993-2015
AD-1735052	CUCUAACAAAUAAACAGAACA		1740-1760	UGUUCUGUUUAUUUGUUAGAGAA		1738-1760
AD-1735053	UGCAUAGUCACUCUUUUGAUA		2390-2410	UAUCAAAAGAGUGACUAUGCAGG		2388-2410
AD-1735054	AACUUGAUUUUUCAUCUCUUA		1983-2003	UAAGAGAUGAAAAAUCAAGUUAG		1981-2003
AD-1735055	GACACAUUCUUAGCACUGAAA		2128-2148	UUUCAGUGCUAAGAAUGUGUCAA		2126-2148
AD-1735056	ACGCCUUAUUUGAUUUAACUA		2807-2827	UAGUUAAAUCAAAUAAGGCGUAU		2805-2827

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735057	UAGUCUUCGAAAUGUUAAUAA		2474-2494	UUAUUAACAUUUCGAAGACUAGG		2472-2494
AD-1735058	GAUGGACUUUUAAGUUGUUUA		2838-2858	UAAACAACUUAAAAGUCCAUCAU		2836-2858
AD-1735059	UGCUUUUUUCACUUAAUAAUA		2702-2722	UAUUAUUAAGUGAAAAAAGCAGG		2700-2722
AD-1735060	ACAUAAUAACUACUGCAUAAA		2780-2800	UUUAUGCAGUAGUUAUUAUGUGG		2778-2800
AD-1735061	UACUAGUGUCACUUUCUGAGA		2271-2291	UCUCAGAAAGUGACACUAGUAUU		2269-2291
AD-1735062	CAAUCAGAUGCAAAAGCUCUA		2234-2254	UAGAGCUUUUGCAUCUGAUUGUU		2232-2254

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735063	UAAGAGUAAUUGCCUAACUUA		1968-1988	UAAGUUAGGCAAUUACUCUUAUA		1966-1988
AD-1735064	GGCUUGUUUAUGAACAUUAAA		82-102	UUUAAUGUUCAUAAACAAGCCAU		80-102
AD-1735065	UUUUUGCUACUGCAAACGAUA		2871-2891	UAUCGUUUGCAGUAGCAAAAAAG		2869-2891
AD-1735066	AACGAUGCUAUAAUAAAUGUA		2885-2905	UACAUUUAUUAUAGCAUCGUUUG		2883-2905
AD-1735067	UGGUUGUUACUAUAAGAGUAA		1956-1976	UUACUCUUAUAGUAACAACCAAG		1954-1976
AD-1735068	CUGAUGAACAUCCUCUGAUGA		2181-2201	UCAUCAGAGGAUGUUCAUCAGAG		2179-2201

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735069	CUGCGGAUAAAUAUUUGCCAA		2059-2079	UUGGCAAAUAUUUAUCCGCAGAG		2057-2079
AD-1735070	CCAAAAUUCAGAUUCUGCCUA		2039-2059	UAGGCAGAAUCUGAAUUUUGGAA		2037-2059
AD-1735071	AAGGAUGUGUGUCUUUCUCCA		2547-2567	UGGAGAAAGACACACAUCCUUUU		2545-2567
AD-1735072	UGCGAAUGCUUCCAGAAGACA		231-251	UGUCUUCUGGAAGCAUUCGCAGG		229-251
AD-1735073	CGAAUGAGUAACUCCUGUCAA		2079-2099	UUGACAGGAGUUACUCAUUCGUG		2077-2099
AD-1735074	UGGGUGUUUAUUUAAAAUACA		2254-2274	UGUAUUUUAAAUAAACACCCAAG		2252-2274

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735075	CAAAAGAUAUUUGACCGUUUA		2019-2039	UAAACGGUCAAAUAUCUUUUGGC		2017-2039
AD-1735076	AUACAGCUUGGAGAGAUUUUA		2720-2740	UAAAAUCUCUCCAAGCUGUAUUA		2718-2740
AD-1735077	AAAUGCAUUCAUACAAUUACA		2509-2529	UGUAAUUGUAUGAAUGCAUUUUC		2507-2529
AD-1735078	UCCCACUCGCUCUUUUUGAUA		2756-2776	UAUCAAAAAGAGCGAGUGGGAUU		2754-2776
AD-1735079	GCUUGUGUUUACACAAGCUGA		2664-2684	UCAGCUUGUGUAAACACAAGCGG		2662-2684
AD-1735080	CCUGCCUUACAUGGCUUGUUA		70-90	UAACAAGCCAUGUAAGGCAGGUG		68-90

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735081	GAGAUUUUUGUAUCACAUUAA		2732-2752	UUAAUGUGAUACAAAAAUCUCUC		2730-2752
AD-1735082	AGCACUUCAGACAAGGUCCUA		540-560	UAGGACCUUGUCUGAAGUGCUCG		538-560
AD-1735083	UCACUCUCAGAGCCAGUUUUA		1895-1915	UAAAACUGGCUCUGAGAGUGAAG		1893-1915
AD-1735084	ACUGAACUCCUCUGUGAUCUA		2142-2162	UAGAUCACAGAGGAGUUCAGUGC		2140-2162
AD-1735085	UAGUUCCCUAAUGAUGGACUA		2826-2846	UAGUCCAUCAUUAGGGAACUAGU		2824-2846
AD-1735086	GGCGUUACUGACAACGUGGUA		1296-1316	UACCACGUUGUCAGUAACGCCCU		1294-1316

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735087	UGAUCUAGGAUGAUCUGUUCA		2156-2176	UGAACAGAUCAUCCUAGAUCACA		2154-2176
AD-1735088	GUGAUGAUAUAUAGACUUUAA		2427-2447	UUAAAGUCUAUAUAUCAUCACCA		2425-2447
AD-1735089	GGCUACUUUGAAGGGAACAAA		2217-2237	UUUGUUCCCUUCAAAGUAGCCUG		2215-2237
AD-1735090	CUGCUCUGAUUCUAUGGCUUA		1937-1957	UAAGCCAUAGAAUCAGAGCAGGC		1935-1957
AD-1735091	AGAUUGCUUCUGAGCUGAAGA		463-483	UCUUCAGCUCAGAAGCAAUCUUU		461-483
AD-1735092	GCCAUCUCUUGUGUAUGCAGA		2607-2627	UCUGCAUACACAAGAGAUGGCAC		2605-2627

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735093	AGCCACAUUUCCAUUUGCAUA		2354-2374	UAUGCAAAUGGAAAUGUGGCUGU		2352-2374
AD-1735094	UCCAGACAGAAGGUUUUGACA		2111-2131	UGUCAAAACCUUCUGUCUGGACC		2109-2131
AD-1735095	CUCUCGAUACACCGUGCAGAA		818-838	UUCUGCACGGUGUAUCGAGAGAG		816-838
AD-1735096	GGCGCACUUUUUAUUUUUAUA		1838-1858	UAUAAAAAUAAAAAGUGCGCCUU		1836-1858
AD-1735097	GAGCGUUGCCACUUUCAAAGA		1775-1795	UCUUUGAAAGUGGCAACGCUCGC		1773-1795
AD-1735098	UUGCAUCAUUACUGCCUUCAA		2368-2388	UUGAAGGCAGUAAUGAUGCAAAU		2366-2388

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735099	GCGCAAGAAGAGCUGAGUCGA		1685-1705	UCGACUCAGCUCUUCUUGCGCAG		1683-1705
AD-1735100	UGCGGAAUUUGCUGCCAACAA		611-631	UUGUUGGCAGCAAAUUCCGCAGU		609-631
AD-1735101	GUGUGCAAUGCCUAUGAGAAA		291-311	UUUCUCAUAGGCAUUGCACACAG		289-311
AD-1735102	GAAUUCAAAUAUUGCAAAAGA		2530-2550	UCUUUUGCAAUAUUUGAAUUCUG		2528-2550
AD-1735103	CCUGUGUGCUUUGUAGAGCCA		2320-2340	UGGCUCUACAAAGCACACAGGCC		2318-2340
AD-1735104	UCCAGACAAGGAAGAGUCAGA		710-730	UCUGACUCUUCCUUGUCUGGAGG		708-730

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735105	UGCCAGAAACAGCAUCAGCGA		509-529	UCGCUGAUGCUGUUUCUGGCACU		507-529
AD-1735106	GCAUAAUAUGGAUACGCCUUA		2794-2814	UAAGGCGUAUCCAUAUUAUGCAG		2792-2814
AD-1735107	AGCCUCAUCCUGAUGAUGCUA		1813-1833	UAGCAUCAUCAGGAUGAGGCUGA		1811-1833
AD-1735108	AAGCCUCUUGAGCAGGGUUGA		779-799	UCAACCCUGCUCAAGAGGCUUGG		777-799
AD-1735109	UAAAGGGAAGAAGUUGAAGCA		99-119	UGCUUCAACUUCUUCCCUUUAAU		97-119
AD-1735110	GGCAGCAUUGAGAAGGUGGUA		675-695	UACCACCUUCUCAAUGCUGCCCA		673-695

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735111	GUCAGCGACAGCUUCUUCCGA		1617-1637	UCGGAAGAAGCUGUCGCUGACCC		1615-1637
AD-1735112	CUGCUGUCUCCUCAACCAAGA		1243-1263	UCUUGGUUGAGGAGACAGCAGGG		1241-1263
AD-1735113	AGGAGGAAGAAUUGGAGACUA		1054-1074	UAGUCUCCAAUUCUUCCUCCUCC		1052-1074
AD-1735114	CCUGUCACCACUCUGAAGGUA		2092-2112	UACCUUCAGAGUGGUGACAGGAG		2090-2112
AD-1735115	AGACUUUAUGUAUAGCCACAA		2439-2459	UUGUGGCUAUACAUAAAGUCUAU		2437-2459
AD-1735116	GUUACGCAUGCCUGCUUUUUA		2690-2710	UAAAAAGCAGGCAUGCGUAACAC		2688-2710

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735117	CCAGUUCACAGCUGCCAAUGA		377-397	UCAUUGGCAGCUGUGAACUGGGU		375-397
AD-1735118	CAGGCACGUGUGUAUGCACUA		2640-2660	UAGUGCAUACACACGUGCCUGCA		2638-2660
AD-1735119	AUGGCAGUCAACAAAGGCCUA		132-152	UAGGCCUUUGUUGACUGCCAUCC		130-152
AD-1735120	CAAACUUGUGGCCAAAAGAUA		2007-2027	UAUCUUUUGGCCACAAGUUUGGU		2005-2027
AD-1735121	UCUGACCAACACCCUCUCUCA		803-823	UGAGAGAGGGUGUUGGUCAGAGC		801-823
AD-1735122	UCACAUUAUAAAUCCCACUCA		2744-2764	UGAGUGGGAUUUAUAAUGUGAUA		2742-2764

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735123	GAGGAGAACAAGUUCAGUGAA		1074-1094	UUCACUGAACUUGUUCUCCUCAG		1072-1094
AD-1735124	GAGCAGGAGAAUGUGCUGCAA		177-197	UUGCAGCACAUUCUCCUGCUCAG		175-197
AD-1735125	GAAGACCUACACCAGCACUAA		245-265	UUAGUGCUGGUGUAGGUCUUCUG		243-265
AD-1735126	AGGCCUCACCUUGCUGGAUGA		146-166	UCAUCCAGCAAGGUGAGGCCUUU		144-166
AD-1735127	AGCCAGCUGCUUGCUCACAGA		2336-2356	UCUGUGAGCAAGCAGCUGGCUCU		2334-2356
AD-1735128	GGGCUCUGUGAGACUGAGGUA		13-33	UACCUCAGUCUCACAGAGCCCAG		Nov-33

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666,5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666,5**
AD-1735129	CGAGAGCGAAUUCCGGGACAA		1367-1387	UUGUCCCGGAAUUCGCUCUCGGG		1365-1387
AD-1735130	GUGGCACAUACCCUGCAGAAA		1134-1154	UUUCUGCAGGGUAUGUGCCACAC		1132-1154
AD-1735131	GUGGACACAGUGGUGCAUUAA		1314-1334	UUAAUGCACCACUGUGUCCACCA		1312-1334
AD-1735132	AAGCCCAGAAGUCUCCCAAGA		751-771	UCUUGGGAGACUUCUGGGCUUGC		749-771
AD-1735133	GGCCAUGUCCCUAUCAGAUGA		1268-1288	UCAUCUGAUAGGGACAUGGCCCU		1266-1288
AD-1735134	GCCGGCGGGUUUCUCUAACAA		1728-1748	UUGUUAGAGAAACCCGCCGGCCC		1726-1748

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735135	CUGAAGGACACCAUCUCCACA		477-497	UGUGGAGAUGGUGUCCUUCAGCU		475-497
AD-1735136	GACCACCAUCUCGGCUGUGAA		1163-1183	UUCACAGCCGAGAUGGUGGUCUG		1161-1183
AD-1735137	CCAGUUUUUAAGGGACACCAA		1907-1927	UUGGUGUCCCUUAAAAACUGGCU		1905-1927
AD-1735138	GGCCAGAGACACUGCGGAAUA		599-619	UAUUCCGCAGUGUCUCUGGCCAC		597-619
AD-1735139	CGUUCCCAUCGCGAGCACUUA		527-547	UAAGUGCUCGCGAUGGGAACGCU		525-547
AD-1735140	CCGGGACAUCGACAACCCACA		1379-1399	UGUGGGUUGUCGAUGUCCCGGAA		1377-1399

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666,5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666,5**
AD-1735141	UCUGAUGAUCUAGGCUCCCAA		2194-2214	UUGGGAGCCUAGAUCAUCAGAGG		2192-2214
AD-1735142	CUGCAGAAGACCCUCCAGACA		1146-1166	UGUCUGGAGGGUCUUCUGCAGGG		1144-1166
AD-1735143	CGCCAGUAGCUUGGCUGCCUA		323-343	UAGGCAGCCAAGCUACUGGCGCU		321-343
AD-1735144	CGCUUCACAGGCUGAGUCCAA		2298-2318	UUGGACUCAGCCUGUGAAGCGGC		2296-2318
AD-1735145	UUUUUUUAGCAUCCUUUUGGA		1871-1891	UCCAAAAGGAUGCUAAAAAAAAA		1869-1891
AD-1735146	GAAGCCAAAGCGCAGGGUCAA		1601-1621	UUGACCCUGCGCUUUGGCUUCUC		1599-1621

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735147	GAGGAGGAUCAUGAGGACCAA		1005-1025	UUGGUCCUCAUGAUCCUCCUCCU		1003-1025
AD-1735148	GCACGCAUUACAGCCAGCUGA		1666-1686	UCAGCUGGCUGUAAUGCGUGCGG		1664-1686
AD-1735149	CUUCAUUGAAAACCACCACGA		2585-2605	UCGUGGUGGUUUUCAAUGAAGGG		2583-2605
AD-1735150	UUUUUGAUGGCCACAUAAUAA		2768-2788	UUAUUAUGUGGCCAUCAAAAAGA		2766-2788
AD-1735151	CCACCUGGAGGAAAAGAUCCA		419-439	UGGAUCUUUUCCUCCAGGUGGUC		417-439
AD-1735152	CAAGGCCAAGCCAAGCCUCUA		767-787	UAGAGGCUUGGCUUGGCCUUGGG		765-787

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735153	GAGGACCAGACAGACACGGAA		1017-1037	UUCCGUGUCUGUCUGGUCCUCAU		1015-1037
AD-1735154	GAUGCCCUGAAGGGCGUUACA		1284-1304	UGUAACGCCCUUCAGGGCAUCUG		1282-1304
AD-1735155	CCAACACUCGAGCUGGCCGAA		625-645	UUCGGCCAGCUCGAGUGUUGGCA		623-645
AD-1735156	CAGGGCUAUGCACCUGCAGGA		2624-2644	UCCUGCAGGUGCAUAGCCCUGCA		2622-2644
AD-1735157	AAGGUGGUGGAGUACCUCCUA		687-707	UAGGAGGUACUCCACCACCUUCU		685-707
AD-1735158	UUGAAGCUUGAGGAGCGAGGA		112-132	UCCUCGCUCCUCAAGCUUCAACU		110-132

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735159	CGUGGCCAUGUGGAUCCCAGA		869-889	UCUGGGAUCCACAUGGCCACGGU		867-889
AD-1735160	CAGCACUAAGGAAGCCCACCA		257-277	UGGUGGGCUUCCUUAGUGCUGGU		255-277
AD-1735161	GUCGCUGAUGGAGCCCGAGAA		1352-1372	UUCUCGGGCUCCAUCAGCGACAG		1350-1372
AD-1735162	UUCUUCCGGCCCAGCGUCAUA		1629-1649	UAUGACGCUGGGCCGGAAGAAGC		1627-1649
AD-1735163	CUGCUCCUGGACACCAGCAAA		733-753	UUUGCUGGUGUCCAGGAGCAGGG		731-753
AD-1735164	UUUCUGAGUACCCGCCGCUUA		2283-2303	UAAGCGGCGGGUACUCAGAAAGU		2281-2303

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735165	CGCAGGCUGUCCACCCAGUUA		363-383	UAACUGGGUGGACAGCCUGCGGA		361-383
AD-1735166	GGCUGUGACAUGGGCACCUGA		1175-1195	UCAGGUGCCCAUGUCACAGCCGA		1173-1195
AD-1735167	UCAGUGAGGUAGCAGCCCUGA		1087-1107	UCAGGGCUGCUACCUCACUGAAC		1085-1107
AD-1735168	AGCGUCAUGGAGCCCAUCCUA		1641-1661	UAGGAUGGGCUCCAUGACGCUGG		1639-1661
AD-1735169	CUGGAUGGAGACCUCCCUGAA		159-179	UUCAGGGAGGUCUCCAUCCAGCA		157-179
AD-1735170	UCAGCCGGAGUGAGUGUUGGA		38-58	UCCAACACUCACUCCGGCUGACC		36-58

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735171	CUGGCCGACUGGCUUCUGGAA		637-657	UUCCAGAAGCCAGUCGGCCAGCU		635-657
AD-1735172	GGUGCUGCACCUCACACCAGA		1220-1240	UCUGGUGUGAGGUGCAGCACCCU		1218-1240
AD-1735173	GGCUGCCUGGAGCAUGGAGCA		335-355	UGCUCCAUGCUCCAGGCAGCCAA		333-355
AD-1735174	CCUGCAGCUGUGCUGGGCAUA		1191-1211	UAUGCCCAGCACAGCUGCAGGUG		1189-1211
AD-1735175	AGUGGCCAUGCAGGCGGUGUA		929-949	UACACCGCCUGCAUGGCCACUGA		927-949
AD-1735176	GACUUGGCCUUGGGCAGCAUA		663-683	UAUGCUGCCCAAGGCCAAGUCGG		661-683

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735177	GAGCGAAGUGCGGGUACCCUA		959-979	UAGGGUACCCGCACUUCGCUCCU		957-979
AD-1735178	CUGGUGGCCUCUGUGUGCAAA		279-299	UUUGCACACAGAGGCCACCAGGG		277-299
AD-1735179	AACCCACCAGCCGAGGUCGAA		1392-1412	UUCGACCUCGGCUGGUGGGUUGU		1390-1412
AD-1735180	UGAUGCUGCCAAGGCGCACUA		1826-1846	UAGUGCGCCUUGGCAGCAUCAUC		1824-1846
AD-1735181	CCAAUGAGCUGGCCUGCCGAA		391-411	UUCGGCAGGCCAGCUCAUUGGCA		389-411
AD-1735182	GUGCUGCAGCGGGUCCUGCAA		189-209	UUGCAGGACCCGCUGCAGCACAU		187-209

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735183	GGGCGUGCAGAGCGCCAGUAA		311-331	UUACUGGCGCUCUGCACGCCCUU		309-331
AD-1735184	GGUGAGUGGCACCUGCGAAUA		218-238	UAUUCGCAGGUGCCACUCACCAC		216-238
AD-1735185	ACGGAGGGAGAGGACACGGAA		1032-1052	UUCCGUGUCCUCUCCCUCCGUGU		1030-1052

Tabla 9. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena de sentido

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735051	csasucu(Cda)UfuUfAfAfccaaacuusgsa		VPusCfsaagUfuUfGfguuaAfaGfagaugsasa		UUCAUCUCUUUAACCAAACUUGU	
AD-1735052	csuscua(Ada)CfaAfAfUfaaacagaascsa		VPusGfsuucUfgUfUfuauuUfgUfuagagsasa		UUCUCUAACAAAUAAACAGAACC	
AD-1735053	usgscau(Ada)GfuCfAfCfucuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfGfagugAfcUfaugcasgsg		CCUGCAUAGUCACUCUUUUGAUG	
AD-1735054	asascuu(Gda)AfuUfUfUfucaucucususa		VPusAfsagaGfaUfGfaaaaAfuCfaaguusasg		CUAACUUGAUUUUUCAUCUCUUU	
AD-1735055	gsascac(Ada)UfuCfUfUfagcacugasasa		VPusUfsucaGfuGfCfuaagAfaUfgugucsasa		UUGACACAUUCUUAGCACUGAAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735056	ascsgcc(Uda)UfaUfUfUfgauuuaacsusa		VPusAfsguuAfaAfUfcaaaUfaAfggcgusasu		AUACGCCUUAUUUGAUUUAACUA	
AD-1735057	usasguc(Uda)UfcGfAfAfauguuaausasa		VPusUfsauuAfaCfAfuuucGfaAfgacuasgsg		CCUAGUCUUCGAAAUGUUAAUAU	
AD-1735058	gsasugg(Ada)CfuUfUfUfaaguuguususa		VPusAfsaacAfaCfUfuaaaAfgUfccaucsasu		AUGAUGGACUUUUAAGUUGUUUC	
AD-1735059	usgscuu(Uda)UfuUfCfAfcuuaauaasusa		VPusAfsuuaUfuAfAfgugaAfaAfaagcasgsg		CCUGCUUUUUUCACUUAAUAAUA	
AD-1735060	ascsaua(Ada)UfaAfCfUfacugcauasasa		VPusUfsuauGfcAfGfuaguUfaUfuaugusgsg		CCACAUAAUAACUACUGCAUAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735061	usascua(Gda)UfgUfCfAfcuuucugasgsa		VPusCfsucaGfaAfAfgugaCfaCfuaguasusu		AAUACUAGUGUCACUUUCUGAGU	
AD-1735062	csasauc(Ada)GfaUfGfCfaaaagcucsusa		VPusAfsgagCfuUfUfugcaUfcUfgauugsusu		AACAAUCAGAUGCAAAAGCUCUU	
AD-1735063	usasaga(Gda)UfaAfUfUfgccuaacususa		VPusAfsaguUfaGfGfcaauUfaCfucuuasusa		UAUAAGAGUAAUUGCCUAACUUG	
AD-1735064	gsgscuu(Gda)UfuUfAfUfgaacauuasasa		VPusUfsuaaUfgUfUfcauaAfaCfaagccsasu		AUGGCUUGUUUAUGAACAUUAAA	
AD-1735065	ususuuu(Gda)CfuAfCfUfgcaaacgasusa		VPusAfsucgUfuUfGfcaguAfgCfaaaaasasg		CUUUUUUGCUACUGCAAACGAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735066	asascga(Uda)GfcUfAfUfaauaaaugsusa		VPusAfscauUfuAfUfuauaGfcAfucguususg		CAAACGAUGCUAUAAUAAAUGUC	
AD-1735067	usgsguu(Gda)UfuAfCfUfauaagagusasa		VPusUfsacuCfuUfAfuaguAfaCfaaccasasg		CUUGGUUGUUACUAUAAGAGUAA	
AD-1735068	csusgau(Gda)AfaCfAfUfccucugausgsa		VPusCfsaucAfgAfGfgaugUfuCfaucagsasg		CUCUGAUGAACAUCCUCUGAUGA	
AD-1735069	csusgcg(Gda)AfuAfAfAfuauuugccsasa		VPusUfsggcAfaAfUfauuuAfuCfcgcagsasg		CUCUGCGGAUAAAUAUUUGCCAC	
AD-1735070	cscsaaa(Ada)UfuCfAfGfauucugccsusa		VPusAfsggcAfgAfAfucugAfaUfuuuggsasa		UUCCAAAAUUCAGAUUCUGCCUC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735071	asasgga(Uda)GfuGfUfGfucuuucucscsa		VPusGfsgagAfaAfGfacacAfcAfuccuususu		AAAAGGAUGUGUGUCUUUCUCCC	
AD-1735072	usgscga(Ada)UfgCfUfUfccagaagascsa		VPusGfsucuUfcUfGfgaagCfaUfucgcasgsg		CCUGCGAAUGCUUCCAGAAGACC	
AD-1735073	csgsaau(Gda)AfgUfAfAfcuccugucsasa		VPusUfsgacAfgGfAfguuaCfuCfauucgsusg		CACGAAUGAGUAACUCCUGUCAC	
AD-1735074	usgsggu(Gda)UfuUfAfUfuuaaaauascsa		VPusGfsuauUfuUfAfaauaAfaCfacccasasg		CUUGGGUGUUUAUUUAAAAUACU	
AD-1735075	csasaaa(Gda)AfuAfUfUfugaccguususa		VPusAfsaacGfgUfCfaaauAfuCfuuuugsgsc		GCCAAAAGAUAUUUGACCGUUUC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735076	asusaca(Gda)CfuUfGfGfagagauuususa		VPusAfsaaaUfcUfCfuccaAfgCfuguaususa		UAAUACAGCUUGGAGAGAUUUUU	
AD-1735077	asasaug(Cda)AfuUfCfAfuacaauuascsa		VPusGfsuaaUfuGfUfaugaAfuGfcauuususc		GAAAAUGCAUUCAUACAAUUACA	
AD-1735078	uscscca(Cda)UfcGfCfUfcuuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfAfgagcGfaGfugggasusu		AAUCCCACUCGCUCUUUUUGAUG	
AD-1735079	gscsuug(Uda)GfuUfUfAfcacaagcusgsa		VPusCfsagcUfuGfUfguaaAfcAfcaagcsgsg		CCGCUUGUGUUUACACAAGCUGU	
AD-1735080	cscsugc(Cda)UfuAfCfAfuggcuugususa		VPusAfsacaAfgCfCfaguAfaGfgcaggsusg		CACCUGCCUUACAUGGCUUGUUU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735081	gsasgau(Uda)UfuUfGfUfaucacauusasa		VPusUfsaauGfuGfAfuacaAfaAfaucucsusc		GAGAGAUUUUUGUAUCACAUUAU	
AD-1735082	asgscac(Uda)UfcAfGfAfcaagguccsusa		VPusAfsggaCfcUfUfgucuGfaAfgugcuscsg		CGAGCACUUCAGACAAGGUCCUG	
AD-1735083	uscsacu(Cda)UfcAfGfAfgccaguuususa		VPusAfsaaaCfuGfGfcucuGfaGfagugasasg		CUUCACUCUCAGAGCCAGUUUUU	
AD-1735084	ascsuga(Ada)CfuCfCfUfcugugaucsusa		VPusAfsgauCfaCfAfggaggAfgUfucagusgsc		GCACUGAACUCCUCUGUGAUCUA	
AD-1735085	usasguu(Cda)CfcUfAfAfugauggacsusa		VPusAfsgucCfaUfCfauuaGfgGfaacuasgsu		ACUAGUUCCCUAAUGAUGGACUU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735086	gsgscgu(Uda)AfcUfGfAfcaacguggsusa		VPusAfsccaCfgUfUfgucaGfuAfacgccscsu		AGGGCGUUACUGACAACGUGGUG	
AD-1735087	usgsauc(Uda)AfgGfAfUfgaucuguuscsa		VPusGfsaacAfgAfUfcaucCfuAfgaucascsa		UGUGAUCUAGGAUGAUCUGUUCC	
AD-1735088	gsusgau(Gda)AfuAfUfAfuagacuuusasa		VPusUfsaaaGfuCfUfauauAfuCfaucacscsa		UGGUGAUGAUAUAUAGACUUUAU	
AD-1735089	gsgscua(Cda)UfuUfGfAfagggaacasasa		VPusUfsuguUfcCfCfucaAfaGfuagccsusg		CAGGCUACUUUGAAGGGAACAAU	
AD-1735090	csusgcu(Cda)UfgAfUfUfcuauggcususa		VPusAfsagcCfaUfAfgaauCfaGfagcagsgsc		GCCUGCUCUGAUUCUAUGGCUUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735091	asgsauu(Gda)CfuUfCfUfgagcugaasgsa		VPusCfsuucAfgCfUfcagaAfgCfaaucususu		AAAGAUUGCUUCUGAGCUGAAGG	
AD-1735092	gscscau(Cda)UfcUfUfGfuguaugcasgsa		VPusCfsugcAfuAfCfacaaGfaGfauggcsasc		GUGCCAUCUCUUGUGUAUGCAGG	
AD-1735093	asgscca(Cda)AfuUfUfCfcauuugcasusa		VPusAfsugcAfaAfUfggaaAfuGfuggcusgsu		ACAGCCACAUUUCCAUUUGCAUC	
AD-1735094	uscscag(Ada)CfaGfAfAfgguuuugascsa		VPusGfsucaAfaAfCfcuucUfgUfcuggascsc		GGUCCAGACAGAAGGUUUUGACA	
AD-1735095	csuscuc(Gda)AfuAfCfAfccgugcagsasa		VPusUfscugCfaCfGfguguAfuCfgagagsasg		CUCUCUCGAUACACCGUGCAGAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735096	gsgscgc(Ada)CfuUfUfUfuauuuuuasusa		VPusAfsuaaAfaAfUfaaaaAfgUfgcgccsusu		AAGGCGCACUUUUUAUUUUUAUU	
AD-1735097	gsasgcg(Uda)UfgCfCfAfcuuucaaasgsa		VPusCfsuuuGfaAfAfguggCfaAfcgcucsgsc		GCGAGCGUUGCCACUUUCAAAGU	
AD-1735098	ususgca(Uda)CfaUfUfAfcugccuucsasa		VPusUfsgaaGfgCfAfguaaUfgAfugcaasasu		AUUUGCAUCAUUACUGCCUUCAC	
AD-1735099	gscsgca(Ada)GfaAfGfAfgcugagucsgsa		VPusCfsgacUfcAfGfcucuUfcUfugcgcsasg		CUGCGCAAGAAGAGCUGAGUCGC	
AD-1735100	usgscgg(Ada)AfuUfUfGfcugccaacsasa		VPusUfsguuGfgCfAfgcaaAfuUfccgcasgsu		ACUGCGGAAUUUGCUGCCAACAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735101	gsusgug(Cda)AfaUfGfCfcuaugagasasa		VPusUfsucuCfaUfAfggcaUfuGfcacacsasg		CUGUGUGCAAUGCCUAUGAGAAG	
AD-1735102	gsasauu(Cda)AfaAfUfAfuugcaaaasgsa		VPusCfsuuuUfgCfAfauauUfuGfaauucsusg		CAGAAUUCAAAUAUUGCAAAAGG	
AD-1735103	cscsugu(Gda)UfgCfUfUfuguagagcscsa		VPusGfsgcuCfuAfCfaaagCfaCfacaggscsc		GGCCUGUGUGCUUUGUAGAGCCA	
AD-1735104	uscscag(Ada)CfaAfGfGfaagagucasgsa		VPusCfsugaCfuCfUfuccuUfgUfcuggasgsg		CCUCCAGACAAGGAAGAGUCAGC	
AD-1735105	usgscca(Gda)AfaAfCfAfgcaucagcsgsa		VPusCfsgcuGfaUfGfcuguUfuCfuggcascsu		AGUGCCAGAAACAGCAUCAGCGU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735106	gscsaua(Ada)UfaUfGfGfauacgccususa		VPusAfsaggCfgUfAfuccaUfaUfuaugcsasg		CUGCAUAAUAUGGAUACGCCUUA	
AD-1735107	asgsccu(Cda)AfuCfCfUfgaugaugcsusa		VPusAfsgcaUfcAfUfcaggAfuGfaggcusgsa		UCAGCCUCAUCCUGAUGAUGCUG	
AD-1735108	asasgcc(Uda)CfuUfGfAfgcaggguusgsa		VPusCfsaacCfcUfGfcucaAfgAfggcuusgsg		CCAAGCCUCUUGAGCAGGGUUGG	
AD-1735109	usasaag(Gda)GfaAfGfAfaguugaagscsa		VPusGfscuuCfaAfCfuucuUfcCfcuuuasasu		AUUAAAGGGAAGAAGUUGAAGCU	
AD-1735110	gsgscag(Cda)AfuUfGfAfgaagguggsusa		VPusAfsccaCfcUfUfcucaAfuGfcugccscsa		UGGGCAGCAUUGAGAAGGUGGUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735111	gsuscag(Cda)GfaCfAfGfcuucuuccsgsa		VPusCfsggaAfgAfAfgcugUfcGfcugacscsc		GGGUCAGCGACAGCUUCUUCCGG	
AD-1735112	csusgcu(Gda)UfcUfCfCfucaaccaasgsa		VPusCfsuugGfuUfGfaggaGfaCfagcagsgsg		CCCUGCUGUCUCCUCAACCAAGG	
AD-1735113	asgsgag(Gda)AfaGfAfAfuuggagacsusa		VPusAfsgucUfcCfAfauucUfuCfcuccuscsc		GGAGGAGGAAGAAUUGGAGACUG	
AD-1735114	cscsugu(Cda)AfcCfAfCfucugaaggsusa		VPusAfsccuUfcAfGfagugGfuGfacaggsasg		CUCCUGUCACCACUCUGAAGGUC	
AD-1735115	asgsacu(Uda)UfaUfGfUfauagccacsasa		VPusUfsgugGfcUfAfuacaUfaAfagucusasu		AUAGACUUUAUGUAUAGCCACAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735116	gsusuac(Gda)CfaUfGfCfcugcuuuususa		VPusAfsaaaAfgCfAfggcaUfgCfguaacsasc		GUGUUACGCAUGCCUGCUUUUUU	
AD-1735117	cscsagu(Uda)CfaCfAfGfcugccaausgsa		VPusCfsauuGfgCfAfgcugUfgAfacuggsgsu		ACCCAGUUCACAGCUGCCAAUGA	
AD-1735118	csasggc(Ada)CfgUfGfUfguaugcacsusa		VPusAfsgugCfaUfAfcacaCfgUfgccugscsa		UGCAGGCACGUGUGUAUGCACUC	
AD-1735119	asusggc(Ada)GfuCfAfAfcaaaggccsusa		VPusAfsggcCfuUfUfguugAfcUfgccauscsc		GGAUGGCAGUCAACAAAGGCCUC	
AD-1735120	csasaac(Uda)UfgUfGfGfccaaaagasusa		VPusAfsucuUfuUfGfgccaCfaAfguuugsgsu		ACCAAACUUGUGGCCAAAAGAUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735121	uscsuga(Cda)CfaAfCfAfcccucucuscsa		VPusGfsagaGfaGfGfguguUfgGfucagasgsc		GCUCUGACCAACACCCUCUCUCG	
AD-1735122	uscsaca(Uda)UfaUfAfAfaucccacuscsa		VPusGfsaguGfgGfAfuuuaUfaAfugugasusa		UAUCACAUUAUAAAUCCCACUCG	
AD-1735123	gsasgga(Gda)AfaCfAfAfguucagugsasa		VPusUfscacUfgAfAfcuugUfuCfuccucsasg		CUGAGGAGAACAAGUUCAGUGAG	
AD-1735124	gsasgca(Gda)GfaGfAfAfugugcugcsasa		VPusUfsgcaGfcAfCfauucUfcCfugcucsasg		CUGAGCAGGAGAAUGUGCUGCAG	
AD-1735125	gsasaga(Cda)CfuAfCfAfccagcacusasa		VPusUfsaguGfcUfGfguguAfgGfucuucsusg		CAGAAGACCUACACCAGCACUAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735126	asgsgcc(Uda)CfaCfCfUfugcuggausgsa		VPusCfsaucCfaGfCfaaggUfgAfggccususu		AAAGGCCUCACCUUGCUGGAUGG	
AD-1735127	asgscca(Gda)CfuGfCfUfugcucacasgsa		VPusCfsuguGfaGfCfaagcAfgCfuggcuscsu		AGAGCCAGCUGCUUGCUCACAGC	
AD-1735128	gsgsgcu(Cda)UfgUfGfAfgacugaggsusa		VPusAfsccuCfaGfUfcucaCfaGfagcccsasg		CUGGGCUCUGUGAGACUGAGGUG	
AD-1735129	csgsaga(Gda)CfgAfAfUfuccgggacsasa		VPusUfsgucCfcGfGfaauuCfgCfucucgsgsg		CCCGAGAGCGAAUUCCGGGACAU	
AD-1735130	gsusggc(Ada)CfaUfAfCfccugcagasasa		VPusUfsucuGfcAfGfgguaUfgUfgccacsasc		GUGUGGCACAUACCCUGCAGAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735131	gsusgga(Cda)AfcAfGfUfggugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfCfcacuGfuGfuccacscsa		UGGUGGACACAGUGGUGCAUUAC	
AD-1735132	asasgcc(Cda)AfgAfAfGfucucccaasgsa		VPusCfsuugGfgAfGfacuuCfuGfggcuusgsc		GCAAGCCCAGAAGUCUCCCAAGG	
AD-1735133	gsgscca(Uda)GfuCfCfCfuaucagausgsa		VPusCfsaucUfgAfUfagggAfcAfuggccscsu		AGGGCCAUGUCCCUAUCAGAUGC	
AD-1735134	gscscgg(Cda)GfgGfUfUfucucuaacsasa		VPusUfsguuAfgAfGfaaacCfcGfccggcscsc		GGGCCGGCGGGUUUCUCUAACAA	
AD-1735135	csusgaa(Gda)GfaCfAfCfcaucuccascsa		VPusGfsuggAfgAfUfggugUfcCfuucagscsu		AGCUGAAGGACACCAUCUCCACC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735136	gsascca(Cda)CfaUfCfUfcggcugugsasa		VPusUfscacAfgCfCfgagaUfgGfuggucsusg		CAGACCACCAUCUCGGCUGUGAC	
AD-1735137	cscsagu(Uda)UfuUfAfAfgggacaccsasa		VPusUfsgguGfuCfCfcuuaAfaAfacuggscsu		AGCCAGUUUUUAAGGGACACCAG	
AD-1735138	gsgscca(Gda)AfgAfCfAfcugcggaasusa		VPusAfsuucCfgCfAfguguCfuCfuggccsasc		GUGGCCAGAGACACUGCGGAAUU	
AD-1735139	csgsuuc(Cda)CfaUfCfGfcgagcacususa		VPusAfsaguGfcUfCfgcgaUfgGfgaacgscsu		AGCGUUCCCAUCGCGAGCACUUC	
AD-1735140	cscsggg(Ada)CfaUfCfGfacaacccascsa		VPusGfsuggGfuUfGfucgaUfgUfcccggsasa		UUCCGGGACAUCGACAACCCACC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735141	uscsuga(Uda)GfaUfCfUfaggcucccsasa		VPusUfsgggAfgCfCfuagaUfcAfucagasgsg		CCUCUGAUGAUCUAGGCUCCCAG	
AD-1735142	csusgca(Gda)AfaGfAfCfccuccagascsa		VPusGfsucuGfgAfGfggucUfuCfugcagsgsg		CCCUGCAGAAGACCCUCCAGACC	
AD-1735143	csgscca(Gda)UfaGfCfUfuggcugccsusa		VPusAfsggcAfgCfCfaagcUfaCfuggcgscsu		AGCGCCAGUAGCUUGGCUGCCUG	
AD-1735144	csgscuu(Cda)AfcAfGfGfcugaguccsasa		VPusUfsggaCfuCfAfgccuGfuGfaagcgsgsc		GCCGCUUCACAGGCUGAGUCCAG	
AD-1735145	ususuuu(Uda)UfaGfCfAfuccuuuugsgsa		VPusCfscaaAfaGfGfaugcUfaAfaaaaasasa		UUUUUUUUUAGCAUCCUUUUGGG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735146	gsasagc(Cda)AfaAfGfCfgcagggucsasa		VPusUfsgacCfcUfGfcgcuUfuGfgcuucsusc		GAGAAGCCAAAGCGCAGGGUCAG	
AD-1735147	gsasgga(Gda)GfaUfCfAfugaggaccsasa		VPusUfsgguCfcUfCfaugaUfcCfuccucscsu		AGGAGGAGGAUCAUGAGGACCAG	
AD-1735148	gscsacg(Cda)AfuUfAfCfagccagcusgsa		VPusCfsagcUfgGfCfuguaAfuGfcgugcsgsg		CCGCACGCAUUACAGCCAGCUGC	
AD-1735149	csusuca(Uda)UfgAfAfAfaccaccacsgsa		VPusCfsgugGfuGfGfuuuuCfaAfugaagsgsg		CCCUUCAUUGAAAACCACCACGG	
AD-1735150	ususuuu(Gda)AfuGfGfCfcacauaausasa		VPusUfsauuAfuGfUfggccAfuCfaaaaasgsa		UCUUUUUGAUGGCCACAUAAUAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735151	cscsacc(Uda)GfgAfGfGfaaaagaucscsa		VPusGfsgauCfuUfUfuccuCfcAfgguggsusc		GACCACCUGGAGGAAAAGAUCCC	
AD-1735152	csasagg(Cda)CfaAfGfCfcaagccucsusa		VPusAfsgagGfcUfUfggcuUfgGfccuugsgsg		CCCAAGGCCAAGCCAAGCCUCUU	
AD-1735153	gsasgga(Cda)CfaGfAfCfagacacggsasa		VPusUfsccgUfgUfCfugucUfgGfuccucsasu		AUGAGGACCAGACAGACACGGAG	
AD-1735154	gsasugc(Cda)CfuGfAfAfgggcguuascsa		VPusGfsuaaCfgCfCfcuucAfgGfgcaucsusg		CAGAUGCCCUGAAGGGCGUUACU	
AD-1735155	cscsaac(Ada)CfuCfGfAfgcuggccgsasa		VPusUfscggCfcAfGfcucgAfgUfguuggscsa		UGCCAACACUCGAGCUGGCCGAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735156	csasggg(Cda)UfaUfGfCfaccugcagsgsa		VPusCfscugCfaGfGfugcaUfaGfcccugscsa		UGCAGGGCUAUGCACCUGCAGGC	
AD-1735157	asasggu(Gda)GfuGfGfAfguaccuccsusa		VPusAfsggaGfgUfAfcuccAfcCfaccuuscsu		AGAAGGUGGUGGAGUACCUCCUC	
AD-1735158	ususgaa(Gda)CfuUfGfAfggagcgagsgsa		VPusCfscucGfcUfCfcucaAfgCfuucaascsu		AGUUGAAGCUUGAGGAGCGAGGA	
AD-1735159	csgsugg(Cda)CfaUfGfUfggaucccasgsa		VPusCfsuggGfaUfCfcacaUfgGfccacgsgsu		ACCGUGGCCAUGUGGAUCCCAGG	
AD-1735160	csasgca(Cda)UfaAfGfGfaagcccacscsa		VPusGfsgugGfgCfUfuccuUfaGfugcugsgsu		ACCAGCACUAAGGAAGCCCACCC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735161	gsuscgc(Uda)GfaUfGfGfagcccgagsasa		VPusUfscucGfgGfCfuccaUfcAfgcgacsasg		CUGUCGCUGAUGGAGCCCGAGAG	
AD-1735162	ususcuu(Cda)CfgGfCfCfcagcgucasusa		VPusAfsugaCfgCfUfggcCfgGfaagaasgsc		GCUUCUUCCGGCCCAGCGUCAUG	
AD-1735163	csusgcu(Cda)CfuGfGfAfcaccagcasasa		VPusUfsugcUfgGfUfguccAfgGfagcagsgsg		CCCUGCUCCUGGACACCAGCAAG	
AD-1735164	ususucu(Gda)AfgUfAfCfccgccgcususa		VPusAfsagcGfgCfGfgguaCfuCfagaaasgsu		ACUUUCUGAGUACCCGCCGCUUC	
AD-1735165	csgscag(Gda)CfuGfUfCfcacccagususa		VPusAfsacuGfgGfUfggacAfgCfcugcgsgsa		UCCGCAGGCUGUCCACCCAGUUC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735166	gsgscug(Uda)GfaCfAfUfgggcaccusgsa		VPusCfsaggUfgCfCfcaugUfcAfcagccsgsa		UCGGCUGUGACAUGGGCACCUGC	
AD-1735167	uscsagu(Gda)AfgGfUfAfgcagcccusgsa		VPusCfsaggGfcUfGfcuacCfuCfacugasasc		GUUCAGUGAGGUAGCAGCCCUGC	
AD-1735168	asgscgu(Cda)AfuGfGfAfgcccauccsusa		VPusAfsggaUfgGfGfcuccAfuGfacgcusgsg		CCAGCGUCAUGGAGCCCAUCCUG	
AD-1735169	csusgga(Uda)GfgAfGfAfccucccugsasa		VPusUfscagGfgAfGfgucuCfcAfuccagscsa		UGCUGGAUGGAGACCUCCCUGAG	
AD-1735170	uscsagc(Cda)GfgAfGfUfgaguguugsgsa		VPusCfscaaCfaCfUfcacuCfcGfgcugascsc		GGUCAGCCGGAGUGAGUGUUGGG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735171	csusggc(Cda)GfaCfUfGfgcuucuggsasa		VPusUfsccaGfaAfGfccagUfcGfgccagscsu		AGCUGGCCGACUGGCUUCUGGAG	
AD-1735172	gsgsugc(Uda)GfcAfCfCfucacaccasgsa		VPusCfsuggUfgUfGfagguGfcAfgcaccscsu		AGGGUGCUGCACCUCACACCAGC	
AD-1735173	gsgscug(Cda)CfuGfGfAfgcauggagscsa		VPusGfscucCfaUfGfcuccAfgGfcagccsasa		UUGGCUGCCUGGAGCAUGGAGCC	
AD-1735174	cscsugc(Ada)GfcUfGfUfgcugggcasusa		VPusAfsugcCfcAfGfcacaGfcUfgcaggsusg		CACCUGCAGCUGUGCUGGGCAUG	
AD-1735175	asgsugg(Cda)CfaUfGfCfaggcggugsusa		VPusAfscacCfgCfCfugcaUfgGfccacusgsa		UCAGUGGCCAUGCAGGCGGUGUC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-173517 6	gsascuu(Gda)GfcCf UfUfgggcagcasusa		VPusAfsugcUfgCfCfc aagGfcCfaagucsgsg		CCGACUUGGCCU UGGGCAGCAUU	
AD-173517 7	gsasgcg(Ada)AfgUf GfCfggguacccsusa		VPusAfsgggUfaCfCfc gcaCfuUfcgcucscsu		AGGAGCGAAGUG CGGGUACCCUG	
AD-173517 8	csusggu(Gda)GfcCf UfCfugugugcasasa		VPusUfsugcAfcAfCfa gagGfcCfaccagsgsg		CCCUGGUGGCCU CUGUGUGCAAU	
AD-173517 9	asasccc(Ada)CfcAf GfCfcgaggucgsasa		VPusUfscgaCfcUfCfg gcuGfgUfggguusgsu		ACAACCCACCAG CCGAGGUCGAG	
AD-173518 0	usgsaug(Cda)UfgCf CfAfaggcgcacsusa		VPusAfsgugCfgCfCfu uggCfaGfcaucasusc		GAUGAUGCUGCC AAGGCGCACUU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735181	cscsaau(Gda)AfgCfUfGfgccugccgsasa		VPusUfscggCfaGfGfccagCfuCfauuggscsa		UGCCAAUGAGCUGGCCUGCCGAG	
AD-1735182	gsusgcu(Gda)CfaGfCfGfgguccugcsasa		VPusUfsgcaGfgAfCfccgcUfgCfagcacsasu		AUGUGCUGCAGCGGGUCCUGCAG	
AD-1735183	gsgsgcg(Uda)GfcAfGfAfgcgccagusasa		VPusUfsacuGfgCfGfcucuGfcAfcgcccsusu		AAGGGCGUGCAGAGCGCCAGUAG	
AD-1735184	gsgsuga(Gda)UfgGfCfAfccugcgaasusa		VPusAfsuucGfcAfGfgugcCfaCfucaccsasc		GUGGUGAGUGGCACCUGCGAAUG	
AD-1735185	ascsgga(Gda)GfgAfGfAfggacacggsasa		VPusUfsccgUfgUfCfcucuCfcCfuccgusgsu		ACACGGAGGGAGAGGACACGGAG	

Tabla 10. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5
AD-1735186	CAUCUCUUUAACCAAACUUGA		1995-2015	UCAAGUUUGGUUAAAGAGAUGAA		1993-2015
AD-1735187	CUCUAACAAAUAAACAGAACA		1740-1760	UGUUCUGUUUAUUUGUUAGAGAA		1738-1760
AD-1735188	UGCAUAGUCACUCUUUUGAUA		2390-2410	UAUCAAAAGAGUGACUAUGCAGG		2388-2410
AD-1735189	AACUUGAUUUUUCAUCUCUUA		1983-2003	UAAGAGAUGAAAAAUCAAGUUAG		1981-2003
AD-1735190	GACACAUUCUUAGCACUGAAA		2128-2148	UUUCAGUGCUAAGAAUGUGUCAA		2126-2148

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735191	ACGCCUUAUUUGAUUUAACUA		2807-2827	UAGUUAAAUCAAAUAAGGCGUAU		2805-2827
AD-1735192	UAGUCUUCGAAAUGUUAAUAA		2474-2494	UUAUUAACAUUUCGAAGACUAGG		2472-2494
AD-1735193	GAUGGACUUUUAAGUUGUUUA		2838-2858	UAAACAACUUAAAAGUCCAUCAU		2836-2858
AD-1735194	UGCUUUUUUCACUUAAUAAUA		2702-2722	UAUUAUUAAGUGAAAAAAGCAGG		2700-2722
AD-1735195	ACAUAAUAACUACUGCAUAAA		2780-2800	UUUAUGCAGUAGUUAUUAUGUGG		2778-2800
AD-1735196	UACUAGUGUCACUUUCUGAGA		2271-2291	UCUCAGAAAGUGACACUAGUAUU		2269-2291

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5
AD-1735197	CAAUCAGAUGCAAAAGCUCUA		2234-2254	UAGAGCUUUUGCAUCUGAUUGUU		2232-2254
AD-1735198	UAAGAGUAAUUGCCUAACUUA		1968-1988	UAAGUUAGGCAAUUACUCUUAUA		1966-1988
AD-1735199	GGCUUGUUUAUGAACAUUAAA		82-102	UUUAAUGUUCAUAAACAAGCCAU		80-102
AD-1735200	UUUUUGCUACUGCAAACGAUA		2871-2891	UAUCGUUUGCAGUAGCAAAAAAG		2869-2891
AD-1735201	AACGAUGCUAUAAUAAAUGUA		2885-2905	UACAUUUAUUAUAGCAUCGUUUG		2883-2905
AD-1735202	UGGUUGUUACUAUAAGAGUAA		1956-1976	UUACUCUUAUAGUAACAACCAAG		1954-1976

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735203	CUGAUGAACAUCCUCUGAUGA		2181-2201	UCAUCAGAGGAUGUUCAUCAGAG		2179-2201
AD-1735204	CUGCGGAUAAAUAUUUGCCAA		2059-2079	UUGGCAAAUAUUUAUCCGCAGAG		2057-2079
AD-1735205	CCAAAAUUCAGAUUCUGCCUA		2039-2059	UAGGCAGAAUCUGAAUUUUGGAA		2037-2059
AD-1735206	AAGGAUGUGUGUCUUUCUCCA		2547-2567	UGGAGAAAGACACACAUCCUUUU		2545-2567
AD-1735207	UGCGAAUGCUUCCAGAAGACA		231-251	UGUCUUCUGGAAGCAUUCGCAGG		229-251
AD-1735208	CGAAUGAGUAACUCCUGUCAA		2079-2099	UUGACAGGAGUUACUCAUUCGUG		2077-2099

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735209	UGGGUGUUUAUUUAAAAUACA		2254-2274	UGUAUUUUAAAUAAACACCCAAG		2252-2274
AD-1735210	CAAAAGAUAUUUGACCGUUUA		2019-2039	UAAACGGUCAAAUAUCUUUUGGC		2017-2039
AD-1735211	AUACAGCUUGGAGAGAUUUUA		2720-2740	UAAAAUCUCUCCAAGCUGUAUUA		2718-2740
AD-1735212	AAAUGCAUUCAUACAAUUACA		2509-2529	UGUAAUUGUAUGAAUGCAUUUUC		2507-2529
AD-1735213	UCCCACUCGCUCUUUUUGAUA		2756-2776	UAUCAAAAAGAGCGAGUGGGAUU		2754-2776
AD-1735214	GCUUGUGUUUACACAAGCUGA		2664-2684	UCAGCUUGUGUAAACACAAGCGG		2662-2684

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735215	CCUGCCUUACAUGGCUUGUUA		70-90	UAACAAGCCAUGUAAGGCAGGUG		68-90
AD-1735216	GAGAUUUUUGUAUCACAUUAA		2732-2752	UUAAUGUGAUACAAAAAUCUCUC		2730-2752
AD-1735217	AGCACUUCAGACAAGGUCCUA		540-560	UAGGACCUUGUCUGAAGUGCUCG		538-560
AD-1735218	UCACUCUCAGAGCCAGUUUUA		1895-1915	UAAAACUGGCUCUGAGAGUGAAG		1893-1915
AD-1735219	ACUGAACUCCUCUGUGAUCUA		2142-2162	UAGAUCACAGAGGAGUUCAGUGC		2140-2162
AD-1735220	UAGUUCCCUAAUGAUGGACUA		2826-2846	UAGUCCAUCAUUAGGGAACUAGU		2824-2846

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735221	GGCGUUACUGACAACGUGGUA		1296-1316	UACCACGUUGUCAGUAACGCCCU		1294-1316
AD-1735222	UGAUCUAGGAUGAUCUGUUCA		2156-2176	UGAACAGAUCAUCCUAGAUCACA		2154-2176
AD-1735223	GUGAUGAUAUAUAGACUUUAA		2427-2447	UUAAAGUCUAUAUAUCAUCACCA		2425-2447
AD-1735224	GGCUACUUUGAAGGGAACAAA		2217-2237	UUUGUUCCCUUCAAAGUAGCCUG		2215-2237
AD-1735225	CUGCUCUGAUUCUAUGGCUUA		1937-1957	UAAGCCAUAGAAUCAGAGCAGGC		1935-1957
AD-1735226	AGAUUGCUUCUGAGCUGAAGA		463-483	UCUUCAGCUCAGAAGCAAUCUUU		461-483

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735227	GCCAUCUCUUGUGUAUGCAGA		2607-2627	UCUGCAUACACAAGAGAUGGCAC		2605-2627
AD-1735228	AGCCACAUUUCCAUUUGCAUA		2354-2374	UAUGCAAAUGGAAAUGUGGCUGU		2352-2374
AD-1735229	UCCAGACAGAAGGUUUUGACA		2111-2131	UGUCAAAACCUUCUGUCUGGACC		2109-2131
AD-1735230	CUCUCGAUACACCGUGCAGAA		818-838	UUCUGCACGGUGUAUCGAGAGAG		816-838
AD-1735231	GGCGCACUUUUUAUUUUUAUA		1838-1858	UAUAAAAAUAAAAAGUGCGCCUU		1836-1858
AD-1735232	GAGCGUUGCCACUUUCAAAGA		1775-1795	UCUUUGAAAGUGGCAACGCUCGC		1773-1795

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5
AD-1735233	UUGCAUCAUUACUGCCUUCAA		2368-2388	UUGAAGGCAGUAAUGAUGCAAAU		2366-2388
AD-1735234	GCGCAAGAAGAGCUGAGUCGA		1685-1705	UCGACUCAGCUCUUCUUGCGCAG		1683-1705
AD-1735235	UGCGGAAUUUGCUGCCAACAA		611-631	UUGUUGGCAGCAAAUUCCGCAGU		609-631
AD-1735236	GUGUGCAAUGCCUAUGAGAAA		291-311	UUUCUCAUAGGCAUUGCACACAG		289-311
AD-1735237	GAAUUCAAAUAUUGCAAAAGA		2530-2550	UCUUUUGCAAUAUUUGAAUUCUG		2528-2550
AD-1735238	CCUGUGUGCUUUGUAGAGCCA		2320-2340	UGGCUCUACAAAGCACACAGGCC		2318-2340

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735239	UCCAGACAAGGAAGAGUCAGA		710-730	UCUGACUCUUCCUUGUCUGGAGG		708-730
AD-1735240	UGCCAGAAACAGCAUCAGCGA		509-529	UCGCUGAUGCUGUUUCUGGCACU		507-529
AD-1735241	GCAUAAUAUGGAUACGCCUUA		2794-2814	UAAGGCGUAUCCAUAUUAUGCAG		2792-2814
AD-1735242	AGCCUCAUCCUGAUGAUGCUA		1813-1833	UAGCAUCAUCAGGAUGAGGCUGA		1811-1833
AD-1735243	AAGCCUCUUGAGCAGGGUUGA		779-799	UCAACCCUGCUCAAGAGGCUUGG		777-799
AD-1735244	UAAAGGGAAGAAGUUGAAGCA		99-119	UGCUUCAACUUCUUCCCUUUAAU		97-119

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735245	GGCAGCAUUGAGAAGGUGGUA		675-695	UACCACCUUCUCAAUGCUGCCCA		673-695
AD-1735246	GUCAGCGACAGCUUCUUCCGA		1617-1637	UCGGAAGAAGCUGUCGCUGACCC		1615-1637
AD-1735247	CUGCUGUCUCCUCAACCAAGA		1243-1263	UCUUGGUUGAGGAGACAGCAGGG		1241-1263
AD-1735248	AGGAGGAAGAAUUGGAGACUA		1054-1074	UAGUCUCCAAUUCUUCCUCCUCC		1052-1074
AD-1735249	CCUGUCACCACUCUGAAGGUA		2092-2112	UACCUUCAGAGUGGUGACAGGAG		2090-2112
AD-1735250	AGACUUUAUGUAUAGCCACAA		2439-2459	UUGUGGCUAUACAUAAAGUCUAU		2437-2459

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735251	GUUACGCAUGCCUGCUUUUUA		2690-2710	UAAAAAGCAGGCAUGCGUAACAC		2688-2710
AD-1735252	CCAGUUCACAGCUGCCAAUGA		377-397	UCAUUGGCAGCUGUGAACUGGGU		375-397
AD-1735253	CAGGCACGUGUGUAUGCACUA		2640-2660	UAGUGCAUACACACGUGCCUGCA		2638-2660
AD-1735254	AUGGCAGUCAACAAAGGCCUA		132-152	UAGGCCUUUGUUGACUGCCAUCC		130-152
AD-1735255	CAAACUUGUGGCCAAAAGAUA		2007-2027	UAUCUUUUGGCCACAAGUUUGGU		2005-2027
AD-1735256	UCUGACCAACACCCUCUCUCA		803-823	UGAGAGAGGGUGUUGGUCAGAGC		801-823

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735257	UCACAUUAUAAAUCCCACUCA		2744-2764	UGAGUGGGAUUUAUAAUGUGAUA		2742-2764
AD-1735258	GAGGAGAACAAGUUCAGUGAA		1074-1094	UUCACUGAACUUGUUCUCCUCAG		1072-1094
AD-1735259	GAGCAGGAGAAUGUGCUGCAA		177-197	UUGCAGCACAUUCUCCUGCUCAG		175-197
AD-1735260	GAAGACCUACACCAGCACUAA		245-265	UUAGUGCUGGUGUAGGUCUUCUG		243-265
AD-1735261	AGGCCUCACCUUGCUGGAUGA		146-166	UCAUCCAGCAAGGUGAGGCCUUU		144-166
AD-1735262	AGCCAGCUGCUUGCUCACAGA		2336-2356	UCUGUGAGCAAGCAGCUGGCUCU		2334-2356

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735263	GGGCUCUGUGAGACUGAGGUA		13-33	UACCUCAGUCUCACAGAGCCCAG		11-33
AD-1735264	CGAGAGCGAAUUCCGGGACAA		1367-1387	UUGUCCCGGAAUUCGCUCUCGGG		1365-1387
AD-1735265	GUGGCACAUACCCUGCAGAAA		1134-1154	UUUCUGCAGGGUAUGUGCCACAC		1132-1154
AD-1735266	GUGGACACAGUGGUGCAUUAA		1314-1334	UUAAUGCACCACUGUGUCCACCA		1312-1334
AD-1735267	AAGCCCAGAAGUCUCCCAAGA		751-771	UCUUGGGAGACUUCUGGGCUUGC		749-771
AD-1735268	GGCCAUGUCCCUAUCAGAUGA		1268-1288	UCAUCUGAUAGGGACAUGGCCCU		1266-1288

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735269	GCCGGCGGGUUUCUCUAACAA		1728-1748	UUGUUAGAGAAACCCGCCGGCCC		1726-1748
AD-1735270	CUGAAGGACACCAUCUCCACA		477-497	UGUGGAGAUGGUGUCCUUCAGCU		475-497
AD-1735271	GACCACCAUCUCGGCUGUGAA		1163-1183	UUCACAGCCGAGAUGGUGGUCUG		1161-1183
AD-1735272	CCAGUUUUUAAGGGACACCAA		1907-1927	UUGGUGUCCCUUAAAAACUGGCU		1905-1927
AD-1735273	GGCCAGAGACACUGCGGAAUA		599-619	UAUUCCGCAGUGUCUCUGGCCAC		597-619
AD-1735274	CGUUCCCAUCGCGAGCACUUA		527-547	UAAGUGCUCGCGAUGGGAACGCU		525-547

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735275	CCGGGACAUCGACAACCCACA		1379-1399	UGUGGGUUGUCGAUGUCCCGGAA		1377-1399
AD-1735276	UCUGAUGAUCUAGGCUCCCAA		2194-2214	UUGGGAGCCUAGAUCAUCAGAGG		2192-2214
AD-1735277	CUGCAGAAGACCCUCCAGACA		1146-1166	UGUCUGGAGGGUCUUCUGCAGGG		1144-1166
AD-1735278	CGCCAGUAGCUUGGCUGCCUA		323-343	UAGGCAGCCAAGCUACUGGCGCU		321-343
AD-1735279	CGCUUCACAGGCUGAGUCCAA		2298-2318	UUGGACUCAGCCUGUGAAGCGGC		2296-2318
AD-1735280	UUUUUUUAGCAUCCUUUUGGA		1871-1891	UCCAAAAGGAUGCUAAAAAAAAA		1869-1891

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735281	GAAGCCAAAGCGCAGGGUCAA		1601-1621	UUGACCCUGCGCUUUGGCUUCUC		1599-1621
AD-1735282	GAGGAGGAUCAUGAGGACCAA		1005-1025	UUGGUCCUCAUGAUCCUCCUCCU		1003-1025
AD-1735283	GCACGCAUUACAGCCAGCUGA		1666-1686	UCAGCUGGCUGUAAUGCGUGCGG		1664-1686
AD-1735284	CUUCAUUGAAAACCACCACGA		2585-2605	UCGUGGUGGUUUUCAAUGAAGGG		2583-2605
AD-1735285	UUUUUGAUGGCCACAUAAUAA		2768-2788	UUAUUAUGUGGCCAUCAAAAAGA		2766-2788
AD-1735286	CCACCUGGAGGAAAAGAUCCA		419-439	UGGAUCUUUUCCUCCAGGUGGUC		417-439

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_002666, 5
AD-1735287	CAAGGCCAAGCCAAGCCUCUA		767-787	UAGAGGCUUGGCUUGGCCUUGGG		765-787
AD-1735288	GAGGACCAGACAGACACGGAA		1017-1037	UUCCGUGUCUGUCUGGUCCUCAU		1015-1037
AD-1735289	GAUGCCCUGAAGGGCGUUACA		1284-1304	UGUAACGCCCUUCAGGGCAUCUG		1282-1304
AD-1735290	CCAACACUCGAGCUGGCCGAA		625-645	UUCGGCCAGCUCGAGUGUUGGCA		623-645
AD-1735291	CAGGGCUAUGCACCUGCAGGA		2624-2644	UCCUGCAGGUGCAUAGCCCUGCA		2622-2644
AD-1735292	AAGGUGGUGGAGUACCUCCUA		687-707	UAGGAGGUACUCCACCACCUUCU		685-707

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735293	UUGAAGCUUGAGGAGCGAGGA		112-132	UCCUCGCUCCUCAAGCUUCAACU		110-132
AD-1735294	CGUGGCCAUGUGGAUCCCAGA		869-889	UCUGGGAUCCACAUGGCCACGGU		867-889
AD-1735295	CAGCACUAAGGAAGCCCACCA		257-277	UGGUGGGCUUCCUUAGUGCUGGU		255-277
AD-1735296	GUCGCUGAUGGAGCCCGAGAA		1352-1372	UUCUCGGGCUCCAUCAGCGACAG		1350-1372
AD-1735297	UUCUUCCGGCCCAGCGUCAUA		1629-1649	UAUGACGCUGGGCCGGAAGAAGC		1627-1649
AD-1735298	CUGCUCCUGGACACCAGCAAA		733-753	UUUGCUGGUGUCCAGGAGCAGGG		731-753

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735299	UUUCUGAGUACCCGCCGCUUA		2283-2303	UAAGCGGCGGGUACUCAGAAAGU		2281-2303
AD-1735300	CGCAGGCUGUCCACCCAGUUA		363-383	UAACUGGGUGGACAGCCUGCGGA		361-383
AD-1735301	GGCUGUGACAUGGGCACCUGA		1175-1195	UCAGGUGCCCAUGUCACAGCCGA		1173-1195
AD-1735302	UCAGUGAGGUAGCAGCCCUGA		1087-1107	UCAGGGCUGCUACCUCACUGAAC		1085-1107
AD-1735303	AGCGUCAUGGAGCCCAUCCUA		1641-1661	UAGGAUGGGCUCCAUGACGCUGG		1639-1661
AD-1735304	CUGGAUGGAGACCUCCCUGAA		159-179	UUCAGGGAGGUCUCCAUCCAGCA		157-179

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735305	UCAGCCGGAGUGAGUGUUGGA		38-58	UCCAACACUCACUCCGGCUGACC		36-58
AD-1735306	CUGGCCGACUGGCUUCUGGAA		637-657	UUCCAGAAGCCAGUCGGCCAGCU		635-657
AD-1735307	GGUGCUGCACCUCACACCAGA		1220-1240	UCUGGUGUGAGGUGCAGCACCCU		1218-1240
AD-1735308	GGCUGCCUGGAGCAUGGAGCA		335-355	UGCUCCAUGCUCCAGGCAGCCAA		333-355
AD-1735309	CCUGCAGCUGUGCUGGGCAUA		1191-1211	UAUGCCCAGCACAGCUGCAGGUG		1189-1211
AD-1735310	AGUGGCCAUGCAGGCGGUGUA		929-949	UACACCGCCUGCAUGGCCACUGA		927-949

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735311	GACUUGGCCUUGGGCAGCAUA		663-683	UAUGCUGCCCAAGGCCAAGUCGG		661-683
AD-1735312	GAGCGAAGUGCGGGUACCCUA		959-979	UAGGGUACCCGCACUUCGCUCCU		957-979
AD-1735313	CUGGUGGCCUCUGUGUGCAAA		279-299	UUUGCACACAGAGGCCACCAGGG		277-299
AD-1735314	AACCCACCAGCCGAGGUCGAA		1392-1412	UUCGACCUCGGCUGGUGGGUUGU		1390-1412
AD-1735315	UGAUGCUGCCAAGGCGCACUA		1826-1846	UAGUGCGCCUUGGCAGCAUCAUC		1824-1846
AD-1735316	CCAAUGAGCUGGCCUGCCGAA		391-411	UUCGGCAGGCCAGCUCAUUGGCA		389-411

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_002666, 5**
AD-1735317	GUGCUGCAGCGGGUCCUGCAA		189-209	UUGCAGGACCCGCUGCAGCACAU		187-209
AD-1735318	GGGCGUGCAGAGCGCCAGUAA		311-331	UUACUGGCGCUCUGCACGCCCUU		309-331
AD-1735319	GGUGAGUGGCACCUGCGAAUA		218-238	UAUUCGCAGGUGCCACUCACCAC		216-238
AD-1735320	ACGGAGGGAGAGGACACGGAA		1032-1052	UUCCGUGUCCUCUCCCUCCGUGU		1030-1052

Tabla 11. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PLIN1 que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735186	csasucucUfuUfAfAfccaaacuusgsa		VPusCfsaagUfuUfGfguuaAfaGfagaugsasa		UUCAUCUCUUUAACCAAACUUGU	
AD-1735187	csuscuaaCfaAfAfUfaaacagaascsa		VPusGfsuucUfgUfUfuauuUfgUfuagagsasa		UUCUCUAACAAAUAAACAGAACC	
AD-1735188	usgscauaGfuCfAfCfucuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfGfagugAfcUfaugcasgsg		CCUGCAUAGUCACUCUUUUGAUG	
AD-1735189	asascuugAfuUfUfUfucaucucususa		VPusAfsagaGfaUfGfaaaaAfuCfaaguusasg		CUAACUUGAUUUUUCAUCUCUUU	
AD-1735190	gsascacaUfuCfUfUfagcacugasasa		VPusUfsucaGfuGfCfuaagAfaUfgugucsasa		UUGACACAUUCUUAGCACUGAAC	
AD-1735191	ascsgccuUfaUfUfUfgauuuaacsusa		VPusAfsguuAfaAfUfcaaaUfaAfggcgusasu		AUACGCCUUAUUUGAUUUAACUA	
AD-1735192	usasgucuUfcGfAfAfauguuaausasa		VPusUfsauuAfaCfAfuuucGfaAfgacuasgsg		CCUAGUCUUCGAAAUGUUAAUAU	
AD-1735193	gsasuggaCfuUfUfUfuaaguuguususa		VPusAfsaacAfaCfUfuaaaAfgUfccaucsasu		AUGAUGGACUUUUAAGUUGUUUC	
AD-1735194	usgscuuuUfuUfCfAfcuuaauaasusa		VPusAfsuuaUfuAfAfgugaAfaAfaagcasgsg		CCUGCUUUUUUCACUUAAUAAUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735195	ascsauaaUfaAfCfUfacugcauasasa		VPusUfsuauGfcAfGfuaguUfaUfuaugusgsg		CCACAUAAUAACUACUGCAUAAU	
AD-1735196	usascuagUfgUfCfAfcuuucugasgsa		VPusCfsucaGfaAfAfgugaCfaCfuaguasusu		AAUACUAGUGUCACUUUCUGAGU	
AD-1735197	csasaucaGfaUfGfCfaaaagcucsusa		VPusAfsgagCfuUfUfugcaUfcUfgauugsusu		AACAAUCAGAUGCAAAAGCUCUU	
AD-1735198	usasagagUfaAfUfUfgccuaacususa		VPusAfsaguUfaGfGfcaauUfaCfucuuasusa		UAUAAGAGUAAUUGCCUAACUUG	
AD-1735199	gsgscuugUfuUfAfUfgaacauuasasa		VPusUfsuaaUfgUfUfcauaAfaCfaagccsasu		AUGGCUUGUUUAUGAACAUUAAA	
AD-1735200	ususuuugCfuAfCfUfgcaaacgasusa		VPusAfsucgUfuUfGfcaguAfgCfaaaaasasg		CUUUUUUGCUACUGCAAACGAUG	
AD-1735201	asascgauGfcUfAfUfaauaaaugsusa		VPusAfscauUfuAfUfuauaGfcAfucguususg		CAAACGAUGCUAUAAUAAAUGUC	
AD-1735202	usgsguugUfuAfCfUfauaagagusasa		VPusUfsacuCfuUfAfuaguAfaCfaaccasasg		CUUGGUUGUUACUAUAAGAGUAA	
AD-1735203	csusgaugAfaCfAfUfccucugausgsa		VPusCfsaucAfgAfGfgaugUfuCfaucagsasg		CUCUGAUGAACAUCCUCUGAUGA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735204	csusgcggAfuAfAfAfuauuugccsasa		VPusUfsggcAfaAfUfauuuAfuCfcgcagsasg		CUCUGCGGAUAAAUAUUUGCCAC	
AD-1735205	cscsaaaaUfuCfAfGfauucugccsusa		VPusAfsggcAfgAfAfucugAfaUfuuuggsasa		UUCCAAAAUUCAGAUUCUGCCUC	
AD-1735206	asasggauGfuGfUfGfucuuucucscsa		VPusGfsgagAfaAfGfacacAfcAfuccuususu		AAAAGGAUGUGUGUCUUUCUCCC	
AD-1735207	usgscgaaUfgCfUfUfccagaagascsa		VPusGfsucuUfcUfGfgaagCfaUfucgcasgsg		CCUGCGAAUGCUUCCAGAAGACC	
AD-1735208	csgsaaugAfgUfAfAfcuccugucsasa		VPusUfsgacAfgGfAfguuaCfuCfauucgsusg		CACGAAUGAGUAACUCCUGUCAC	
AD-1735209	usgsggugUfuUfAfUfuuaaaauascsa		VPusGfsuauUfuUfAfaauaAfaCfacccasasg		CUUGGGUGUUUAUUUAAAAUACU	
AD-1735210	csasaaagAfuAfUfUfugaccguususa		VPusAfsaacGfgUfCfaaauAfuCfuuuugsgsc		GCCAAAAGAUAUUUGACCGUUUC	
AD-1735211	asusacagCfuUfGfGfagagauuususa		VPusAfsaaaUfcUfCfuccaAfgCfuguaususa		UAAUACAGCUUGGAGAGAUUUUU	
AD-1735212	asasaugcAfuUfCfAfuacaauuascsa		VPusGfsuaaUfuGfUfaugaAfuGfcauuususc		GAAAAUGCAUUCAUACAAUUACA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735213	uscsccacUfcGfCfUfcuuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfAfgagcGfaGfugggasusu		AAUCCCACUCGCUCUUUUUGAUG	
AD-1735214	gscsuuguGfuUfUfAfcacaagcusgsa		VPusCfsagcUfuGfUfguaaAfcAfcaagcsgsg		CCGCUUGUGUUUACACAAGCUGU	
AD-1735215	cscsugccUfuAfCfAfuggcuugususa		VPusAfsacaAfgCfCfauguAfaGfgcaggsusg		CACCUGCCUUACAUGGCUUGUUU	
AD-1735216	gsasgauuUfuUfGfUfaucacauusasa		VPusUfsaauGfuGfAfuacaAfaAfaucucsusc		GAGAGAUUUUUGUAUCACAUUAU	
AD-1735217	asgscacuUfcAfGfAfcaagguccsusa		VPusAfsggaCfcUfUfgucuGfaAfgugcuscsg		CGAGCACUUCAGACAAGGUCCUG	
AD-1735218	uscsacucUfcAfGfAfgccaguuususa		VPusAfsaaaCfuGfGfcucuGfaGfagugasasg		CUUCACUCUCAGAGCCAGUUUUU	
AD-1735219	ascsugaaCfuCfCfUfcugugaucsusa		VPusAfsgauCfaCfAfggaggAfgUfucagusgsc		GCACUGAACUCCUCUGUGAUCUA	
AD-1735220	usasguucCfcUfAfAfugauggacsusa		VPusAfsgucCfaUfCfauuaGfgGfaacuasgsu		ACUAGUUCCCUAAUGAUGGACUU	
AD-1735221	gsgscguuAfcUfGfAfcaacguggsusa		VPusAfsccaCfgUfUfgucaGfuAfacgccscsu		AGGGCGUUACUGACAACGUGGUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735222	usgsaucuAfgGfAfUfgaucuguuscsa		VPusGfsaacAfgAfUfcaucCfuAfgaucascsa		UGUGAUCUAGGAUGAUCUGUUCC	
AD-1735223	gsusgaugAfuAfUfAfuagacuuusasa		VPusUfsaaaGfuCfUfauauAfuCfaucacscsa		UGGUGAUGAUAUAUAGACUUUAU	
AD-1735224	gsgscuacUfuUfGfAfagggaacasasa		VPusUfsuguUfcCfCfuucaAfaGfuagccsusg		CAGGCUACUUUGAAGGGAACAAU	
AD-1735225	csusgcucUfgAfUfUfcuauggcususa		VPusAfsagcCfaUfAfgaauCfaGfagcagsgsc		GCCUGCUCUGAUUCUAUGGCUUG	
AD-1735226	asgsauugCfuUfCfUfgagcugaasgsa		VPusCfsuucAfgCfUfcagaAfgCfaaucususu		AAAGAUUGCUUCUGAGCUGAAGG	
AD-1735227	gscscaucUfcUfUfGfuguaugcasgsa		VPusCfsugcAfuAfCfacaaGfaGfauggcsasc		GUGCCAUCUCUUGUGUAUGCAGG	
AD-1735228	asgsccacAfuUfUfCfcauuugcasusa		VPusAfsugcAfaAfUfggaaAfuGfuggcusgsu		ACAGCCACAUUUCCAUUUGCAUC	
AD-1735229	uscscagaCfaGfAfAfgguuuugascsa		VPusGfsucaAfaAfCfcuucUfgUfcuggascsc		GGUCCAGACAGAAGGUUUUGACA	
AD-1735230	csuscucgAfuAfCfAfccgugcagsasa		VPusUfscugCfaCfGfguguAfuCfgagagsasg		CUCUCUCGAUACACCGUGCAGAC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735231	gsgscgcaCfuUfUfUfuauuuuuasusa		VPusAfsuaaAfaAfUfaaaaAfgUfgcgccsusu		AAGGCGCACUUUUUAUUUUUAUU	
AD-1735232	gsasgcguUfgCfCfAfcuuucaaasgsa		VPusCfsuuuGfaAfAfguggCfaAfcgcucsgsc		GCGAGCGUUGCCACUUUCAAAGU	
AD-1735233	ususgcauCfaUfUfAfcugccuucsasa		VPusUfsgaaGfgCfAfguaaUfgAfugcaasasu		AUUUGCAUCAUUACUGCCUUCAC	
AD-1735234	gscsgcaaGfaAfGfAfgcugagucsgsa		VPusCfsgacUfcAfGfcucuUfcUfugcgcsasg		CUGCGCAAGAAGAGCUGAGUCGC	
AD-1735235	usgscggaAfuUfUfGfcugccaacsasa		VPusUfsguuGfgCfAfgcaaAfuUfccgcasgsu		ACUGCGGAAUUUGCUGCCAACAC	
AD-1735236	gsusgugcAfaUfGfCfcuaugagasasa		VPusUfsucuCfaUfAfggcaUfuGfcacacsasg		CUGUGUGCAAUGCCUAUGAGAAG	
AD-1735237	gsasauucAfaAfUfAfuugcaaaasgsa		VPusCfsuuuUfgCfAfauauUfuGfaauucsusg		CAGAAUUCAAAUAUUGCAAAAGG	
AD-1735238	cscsugugUfgCfUfUfuguagagcscsa		VPusGfsgcuCfuAfCfaaagCfaCfacaggscsc		GGCCUGUGUGCUUUGUAGAGCCA	
AD-1735239	uscscagaCfaAfGfGfaagagucasgsa		VPusCfsugaCfuCfUfuccuUfgUfcuggasgsg		CCUCCAGACAAGGAAGAGUCAGC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735240	usgsccagAfaAfCfAfgcaucagcsgsa		VPusCfsgcuGfaUfGfcuguUfuCfuggcascsu		AGUGCCAGAAACAGCAUCAGCGU	
AD-1735241	gscsauaaUfaUfGfGfauacgccususa		VPusAfsaggCfgUfAfuccaUfaUfuaugcsasg		CUGCAUAAUAUGGAUACGCCUUA	
AD-1735242	asgsccucAfuCfCfUfgaugaugcsusa		VPusAfsgcaUfcAfUfcaggAfuGfaggcusgsa		UCAGCCUCAUCCUGAUGAUGCUG	
AD-1735243	asasgccuCfuUfGfAfgcaggguusgsa		VPusCfsaacCfcUfGfcucaAfgAfggcuusgsg		CCAAGCCUCUUGAGCAGGGUUGG	
AD-1735244	usasaaggGfaAfGfAfaguugaagscsa		VPusGfscuuCfaAfCfuucuUfcCfcuuuasasu		AUUAAAGGGAAGAAGUUGAAGCU	
AD-1735245	gsgscagcAfuUfGfAfgaagguggsusa		VPusAfsccaCfcUfUfcucaAfuGfcugccscsa		UGGGCAGCAUUGAGAAGGUGGUG	
AD-1735246	gsuscagcGfaCfAfGfcuucuuccsgsa		VPusCfsggaAfgAfAfgcugUfcGfcugacscsc		GGGUCAGCGACAGCUUCUUCCGG	
AD-1735247	csusgcugUfcUfCfCfucaaccaasgsa		VPusCfsuugGfuUfGfaggaGfaCfagcagsgsg		CCCUGCUGUCUCCUCAACCAAGG	
AD-1735248	asgsgaggAfaGfAfAfuuggagacsusa		VPusAfsgucUfcCfAfaucUfuCfcuccuscsc		GGAGGAGGAAGAAUUGGAGACUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735249	cscsugucAfcCfAfCfucugaaggsusa		VPusAfsccuUfcAfGfagugGfuGfacaggsasg		CUCCUGUCACCACUCUGAAGGUC	
AD-1735250	asgsacuuUfaUfGfUfauagccacsasa		VPusUfsgugGfcUfAfuacaUfaAfagucusasu		AUAGACUUUAUGUAUAGCCACAG	
AD-1735251	gsusuacgCfaUfGfCfcugcuuuususa		VPusAfsaaaAfgCfAfggcaUfgCfguaacsasc		GUGUUACGCAUGCCUGCUUUUUU	
AD-1735252	cscsaguuCfaCfAfGfcugccaausgsa		VPusCfsauuGfgCfAfgcugUfgAfacuggsgsu		ACCCAGUUCACAGCUGCCAAUGA	
AD-1735253	csasggcaCfgUfGfUfguaugcacsusa		VPusAfsgugCfaUfAfcacaCfgUfgccugscsa		UGCAGGCACGUGUGUAUGCACUC	
AD-1735254	asusggcaGfuCfAfAfcaaaggccsusa		VPusAfsggcCfuUfUfgugAfcUfgccauscsc		GGAUGGCAGUCAACAAAGGCCUC	
AD-1735255	csasaacuUfgUfGfGfccaaaagasusa		VPusAfsucuUfuUfGfgccaCfaAfguuugsgsu		ACCAAACUUGUGGCCAAAAGAUA	
AD-1735256	uscsugacCfaAfCfAfcccucucuscsa		VPusGfsagaGfaGfGfguguUfgGfucagasgsc		GCUCUGACCAACACCCUCUCUCG	
AD-1735257	uscsacauUfaUfAfAfaucccacuscsa		VPusGfsaguGfgGfAfuuuaUfaAfugugasusa		UAUCACAUUAUAAAUCCCACUCG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735258	gsasggagAfaCfAfAfguucagugsasa		VPusUfscacUfgAfAfcuugUfuCfuccucsasg		CUGAGGAGAACAAGUUCAGUGAG	
AD-1735259	gsasgcagGfaGfAfAfugugcugcsasa		VPusUfsgcaGfcAfCfaucUfcCfugcucsasg		CUGAGCAGGAGAAUGUGCUGCAG	
AD-1735260	gsasagacCfuAfCfAfccagcacusasa		VPusUfsaguGfcUfGfguguAfgGfucuucsusg		CAGAAGACCUACACCAGCACUAA	
AD-1735261	asgsgccuCfaCfCfUfugcuggausgsa		VPusCfsaucCfaGfCfaaggUfgAfggccususu		AAAGGCCUCACCUUGCUGGAUGG	
AD-1735262	asgsccagCfuGfCfUfugcucacasgsa		VPusCfsuguGfaGfCfaagcAfgCfuggcuscsu		AGAGCCAGCUGCUUGCUCACAGC	
AD-1735263	gsgsgcucUfgUfGfAfgacugaggsusa		VPusAfsccuCfaGfUfcucaCfaGfagcccsasg		CUGGGCUCUGUGAGACUGAGGUG	
AD-1735264	csgsagagCfgAfAfUfuccgggacsasa		VPusUfsgucCfcGfGfaauuCfgCfucucgsgsg		CCCGAGAGCGAAUUCCGGGACAU	
AD-1735265	gsusggcaCfaUfAfCfccugcagasasa		VPusUfsucuGfcAfGfgguaUfgUfgccacsasc		GUGUGGCACAUACCCUGCAGAAG	
AD-1735266	gsusggacAfcAfGfUfggugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfCfcacuGfuGfuccacscsa		UGGUGGACACAGUGGUGCAUUAC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735267	asasgcccAfgAfAfGfucucccaasgsa		VPusCfsuugGfgAfGfacuuCfuGfggcuusgsc		GCAAGCCCAGAAGUCUCCCAAGG	
AD-1735268	gsgsccauGfuCfCfCfuaucagausgsa		VPusCfsaucUfgAfUfaggAfcAfuggccscsu		AGGGCCAUGUCCCUAUCAGAUGC	
AD-1735269	gscscggcGfgGfUfUfucucuaacsasa		VPusUfsguuAfgAfGfaaacCfcGfccggcscsc		GGGCCGGCGGGUUUCUCUAACAA	
AD-1735270	csusgaagGfaCfAfCfcaucuccascsa		VPusGfsuggAfgAfUfggugUfcCfuucagscsu		AGCUGAAGGACACCAUCUCCACC	
AD-1735271	gsasccacCfaUfCfUfcggcugugsasa		VPusUfscacAfgCfCfgagaUfgGfuggucsusg		CAGACCACCAUCUCGGCUGUGAC	
AD-1735272	cscsaguuUfuUfAfAfgggacaccsasa		VPusUfsgguGfuCfCfcuuaAfaAfacuggscsu		AGCCAGUUUUUAAGGGACACCAG	
AD-1735273	gsgsccagAfgAfCfAfcugcggaasusa		VPusAfsuucCfgCfAfguguCfuCfuggccsasc		GUGGCCAGAGACACUGCGGAAUU	
AD-1735274	csgsuuccCfaUfCfGfcgagcacususa		VPusAfsaguGfcUfCfgcgaUfgGfgaacgscsu		AGCGUUCCCAUCGCGAGCACUUC	
AD-1735275	cscsgggaCfaUfCfGfacaacccascsa		VPusGfsuggGfuUfGfucgaUfgUfcccggsasa		UUCCGGGACAUCGACAACCCACC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735276	uscsugauGfaUfCfUfaggcucccsasa		VPusUfsgggAfgCfCfuagaUfcAfucagasgsg		CCUCUGAUGAUCUAGGCUCCCAG	
AD-1735277	csusgcagAfaGfAfCfccuccagascsa		VPusGfsucuGfgAfGfggucUfuCfugcagsgsg		CCCUGCAGAAGACCCUCCAGACC	
AD-1735278	csgsccagUfaGfCfUfuggcugccsusa		VPusAfsggcAfgCfCfaagcUfaCfuggcgscsu		AGCGCCAGUAGCUUGGCUGCCUG	
AD-1735279	csgscuucAfcAfGfGfcugaguccsasa		VPusUfsggaCfuCfAfgccuGfuGfaagcgsgsc		GCCGCUUCACAGGCUGAGUCCAG	
AD-1735280	ususuuuuUfaGfCfAfuccuuuugsgsa		VPusCfscaaAfaGfGfaugcUfaAfaaaaasasa		UUUUUUUUUAGCAUCCUUUUGGG	
AD-1735281	gsasagccAfaAfGfCfgcagggucsasa		VPusUfsgacCfcUfGfcgcuUfuGfgcuucsusc		GAGAAGCCAAAGCGCAGGGUCAG	
AD-1735282	gsasggagGfaUfCfAfugaggaccsasa		VPusUfsgguCfcUfCfaugaUfcCfuccucscsu		AGGAGGAGGAUCAUGAGGACCAG	
AD-1735283	gscsacgcAfuUfAfCfagccagcusgsa		VPusCfsagcUfgGfCfuguaAfuGfcgugcsgsg		CCGCACGCAUUACAGCCAGCUGC	
AD-1735284	csusucauUfgAfAfAfaccaccacsgsa		VPusCfsgugGfuGfGfuuuCfaAfugaagsgsg		CCCUUCAUUGAAAACCACCACGG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735285	ususuuugAfuGfGfCfcacauaausasa		VPusUfsauuAfuGfUfggccAfuCfaaaaasgsa		UCUUUUUGAUGGCCACAUAAUAA	
AD-1735286	cscsaccuGfgAfGfGfaaaagaucscsa		VPusGfsgauCfuUfUfuccuCfcAfgguggsusc		GACCACCUGGAGGAAAAGAUCCC	
AD-1735287	csasaggcCfaAfGfCfcaagccucsusa		VPusAfsgagGfcUfUfggcuUfgGfccuugsgsg		CCCAAGGCCAAGCCAAGCCUCUU	
AD-1735288	gsasggacCfaGfAfCfagacacggsasa		VPusUfsccgUfgUfCfugucUfgGfuccucsasu		AUGAGGACCAGACAGACACGGAG	
AD-1735289	gsasugccCfuGfAfAfgggcguuascsa		VPusGfsuaaCfgCfCfcucAfgGfgcaucsusg		CAGAUGCCCUGAAGGGCGUUACU	
AD-1735290	cscsaacaCfuCfGfAfgcuggccgsasa		VPusUfscggCfcAfGfcucgAfgUfguuggscsa		UGCCAACACUCGAGCUGGCCGAC	
AD-1735291	csasgggcUfaUfGfCfaccugcagsgsa		VPusCfscugCfaGfGfugcaUfaGfcccugscsa		UGCAGGGCUAUGCACCUGCAGGC	
AD-1735292	asasggugGfuGfGfAfguaccuccsusa		VPusAfsggaGfgUfAfcuccAfcCfaccuuscsu		AGAAGGUGGUGGAGUACCUCCUC	
AD-1735293	ususgaagCfuUfGfAfggagcgagsgsa		VPusCfscucGfcUfCfcucaAfgCfuucaascsu		AGUUGAAGCUUGAGGAGCGAGGA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735294	csgsuggcCfaUfGfUfggaucccasgsa		VPusCfsuggGfaUfCfcacaUfgGfccacgsgsu		ACCGUGGCCAUGUGGAUCCCAGG	
AD-1735295	csasgcacUfaAfGfGfaagcccacscsa		VPusGfsgugGfgCfUfuccuUfaGfugcugsgsu		ACCAGCACUAAGGAAGCCCACCC	
AD-1735296	gsuscgcuGfaUfGfGfagcccgagsasa		VPusUfscucGfgGfCfuccaUfcAfgcgacsasg		CUGUCGCUGAUGGAGCCCGAGAG	
AD-1735297	ususcuucCfgGfCfCfcagcgucasusa		VPusAfsugaCfgCfUfgggcCfgGfaagaasgsc		GCUUCUUCCGGCCCAGCGUCAUG	
AD-1735298	csusgcucCfuGfGfAfcaccagcasasa		VPusUfsugcUfgGfUfguccAfgGfagcagsgsg		CCCUGCUCCUGGACACCAGCAAG	
AD-1735299	ususucugAfgUfAfCfccgccgcususa		VPusAfsagcGfgCfGfgguaCfuCfagaaasgsu		ACUUUCUGAGUACCCGCCGCUUC	
AD-1735300	csgscaggCfuGfUfCfcacccagususa		VPusAfsacuGfgGfUfggacAfgCfcugcgsgsa		UCCGCAGGCUGUCCACCCAGUUC	
AD-1735301	gsgscuguGfaCfAfUfgggcaccusgsa		VPusCfsaggUfgCfCfcaugUfcAfcagccsgsa		UCGGCUGUGACAUGGGCACCUGC	
AD-1735302	uscsagugAfgGfUfAfgcagcccusgsa		VPusCfsaggGfcUfGfcuacCfuCfacugasasc		GUUCAGUGAGGUAGCAGCCCUGC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735303	asgscgucAfuGfGfAfgcccauccsusa		VPusAfsggaUfgGfGfcuccAfuGfacgcusgsg		CCAGCGUCAUGGAGCCCAUCCUG	
AD-1735304	csusggauGfgAfGfAfccucccugsasa		VPusUfscagGfgAfGfgucuCfcAfuccagscsa		UGCUGGAUGGAGACCUCCCUGAG	
AD-1735305	uscsagccGfgAfGfUfgaguguugsgsa		VPusCfscaaCfaCfUfcacuCfcGfgcugascsc		GGUCAGCCGGAGUGAGUGUUGGG	
AD-1735306	csusggccGfaCfUfGfgcuucuggsasa		VPusUfsccaGfaAfGfccagUfcGfgccagscsu		AGCUGGCCGACUGGCUUCUGGAG	
AD-1735307	gsgsugcuGfcAfCfCfucacaccasgsa		VPusCfsuggUfgUfGfaggguGfcAfgcaccscsu		AGGGUGCUGCACCUCACACCAGC	
AD-1735308	gsgscugcCfuGfGfAfgcauggagscsa		VPusGfscucCfaUfGfcuccAfgGfcagccsasa		UUGGCUGCCUGGAGCAUGGAGCC	
AD-1735309	cscsugcaGfcUfGfUfgcugggcasusa		VPusAfsugcCfcAfGfcacaGfcUfgcaggsusg		CACCUGCAGCUGUGCUGGGCAUG	
AD-1735310	asgsuggcCfaUfGfCfaggcggugsusa		VPusAfscacCfgCfCfugcaUfgGfccacusgsa		UCAGUGGCCAUGCAGGCGGUGUC	
AD-1735311	gsascuugGfcCfUfUfgggcagcasusa		VPusAfsugcUfgCfCfcaagGfcCfaagucsgsg		CCGACUUGGCCUUGGGCAGCAUU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3	SEQ ID NO:
AD-1735312	gsasgcgaAfgUfGfCfggguacccsusa		VPusAfsgggUfaCfCfcgcaCfuUfcgcucscsu		AGGAGCGAAGUGCGGGUACCCUG	
AD-1735313	csusggugGfcCfUfCfugugugcasasa		VPusUfsugcAfcAfCfagagGfcCfaccagsgsg		CCCUGGUGGCCUCUGUGUGCAAU	
AD-1735314	asascccaCfcAfGfCfcgaggucgsasa		VPusUfscgaCfcUfCfggcuGfgUfggguusgsu		ACAACCCACCAGCCGAGGUCGAG	
AD-1735315	usgsaugcUfgCfCfAfaggcgcacsusa		VPusAfsgugCfgCfCfuuggCfaGfcaucasusc		GAUGAUGCUGCCAAGGCGCACUU	
AD-1735316	cscsaaugAfgCfUfGfgccugccgsasa		VPusUfscggCfaGfGfccagCfuCfauuggscsa		UGCCAAUGAGCUGGCCUGCCGAG	
AD-1735317	gsusgcugCfaGfCfGfgguccugcsasa		VPusUfsgcaGfgAfCfccgcUfgCfagcacsasu		AUGUGCUGCAGCGGGUCCUGCAG	
AD-1735318	gsgsgcguGfcAfGfAfgcgccagusasa		VPusUfsacuGfgCfGfcucuGfcAfcgcccsusu		AAGGGCGUGCAGAGCGCCAGUAG	
AD-1735319	gsgsugagUfgGfCfAfccugcgaasusa		VPusAfsuucGfcAfGfgugcCfaCfucaccsasc		GUGGUGAGUGGCACCUGCGAAUG	
AD-1735320	ascsggagGfgAfGfAfggacacggsasa		VPusUfsccgUfgUfCfcucuCfcCfuccgusgsu		ACACGGAGGGAGAGGACACGGAG	

Tabla 12. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena de sentido

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5' a 3'**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5' a 3'**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735321	UUCCUUCUUCAUCUUGAUCAA		2880-2900	UUGAUCAAGAUGAAGAAGGAAGU		2878-2900
AD-1735322	CACUCUAAAACUGAUGUUCAA		4621-4641	UUGAACAUCAGUUUUAGAGUGAA		4619-4641
AD-1735323	UCUUCUGUAUCACUGACUCAA		1752-1772	UUGAGUCAGUGAUACAGAAGAUG		1750-1772
AD-1735324	CAGAUCUUCUGACUGAUCCAA		1363-1383	UUGGAUCAGUCAGAAGAUCUGAC		1361-1383

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735325	UGACACAUUUUUCUCCAUAAA		5958-5978	UUUAUGGAGAAAAAUGUGUCAGU		5956-5978
AD-1735326	GGAAACUCAUUUUUACAUAAA		5617-5637	UUUAUGUAAAAAUGAGUUUCCAG		5615-5637
AD-1735327	AUCAGCAACUUAGAAAUUCUA		1966-1986	UAGAAUUUCUAAGUUGCUGAUAA		1964-1986
AD-1735328	CUUAUAUUUCUCUAGAGUACA		5351-5371	UGUACUCUAGAGAAAUAUAAGGA		5349-5371
AD-1735329	AACUCCAAGAAUCUUUUAUCA		3229-3249	UGAUAAAAGAUUCUUGGAGUUUU		3227-3249
AD-1735330	CUUCAAACAUUCCUGCAUUAA		2680-2700	UUAAUGCAGGAAUGUUUGAAGAC		2678-2700

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735331	UCGUUCUUCUCCUCAACUAGA		3206-3226	UCUAGUUGAGGAGAAGAACGAUC		3204-3226
AD-1735332	AAAGAUUAAUCCUCUCACACA		1460-1480	UGUGUGAGAGGAUUAAUCUUUGG		1458-1480
AD-1735333	ACUAACCUCAUCAAAGAUACA		4501-4521	UGUAUCUUUGAUGAGGUUAGUUU		4499-4521
AD-1735334	CACCACUUAUUACUAAUAAAA		5283-5303	UUUUAUUAGUAAUAAGUGGUGGG		5281-5303
AD-1735335	UGGUACUAGAAAUAUUCUUUA		5915-5935	UAAAGAAUAUUUCUAGUACCAGC		5913-5935
AD-1735336	GCUGUCAUUUGUUCACUCUAA		4608-4628	UUAGAGUGAACAAAUGACAGCUA		4606-4628

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735337	ACUCAACAAUUUAUGAACUAA		2421-2441	UUAGUUCAUAAAUUGUUGAGUGG		2419-2441
AD-1735338	AGUAUGACUCAUUAAUAGAAA		2269-2289	UUUCUAUUAAUGAGUCAUACUCU		2267-2289
AD-1735339	CUGCUGAUUUUCUUAAUAAGA		1891-1911	UCUUAUUAAGAAAAUCAGCAGUA		1889-1911
AD-1735340	UAUCUUUAGAUCCACAUCUUA		4587-4607	UAAGAUGUGGAUCUAAAGAUAAC		4585-4607
AD-1735341	CGAGACAUUCCUUAUCACAAA		2466-2486	UUUGUGAUAAGGAAUGUCUCGAU		2464-2486
AD-1735342	UACUGAAUCAGAUUAAUUUCA		5850-5870	UGAAAUUAAUCUGAUUCAGUAAC		5848-5870

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735343	CUUACUUAAAUCCUUCACUGA		3855-3875	UCAGUGAAGGAUUUAAGUAAGGG		3853-3875
AD-1735344	UCGAAAGAAUCAUUCAAACUA		2100-2120	UAGUUUGAAUGAUUCUUUCGAGA		2098-2120
AD-1735345	AAAUGACCUAUCACUACUUAA		4682-4702	UUAAGUAGUGAUAGGUCAUUUCU		4680-4702
AD-1735346	CAAGUCAUUUCCUCUCUACGA		1395-1415	UCGUAGAGAGGAAAUGACUUGUG		1393-1415
AD-1735347	AUGCAGUUUCUUACUUAUCUA		5079-5099	UAGAUAAGUAAGAAACUGCAUGC		5077-5099
AD-1735348	UCAAUGCAAUACACUGUUCAA		4124-4144	UUGAACAGUGUAUUGCAUUGAGC		4122-4144

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735349	UCUAUGUACCUACUGACACAA		5945-5965	UUGUGUCAGUAGGUACAUAGAUA		5943-5965
AD-1735350	UGAAUUCCAGUCUUAUCUUAA		4312-4332	UUAAGAUAAGACUGGAAUUCAAA		4310-4332
AD-1735351	UUGCUGUAAUACCAAAACUAA		4485-4505	UUAGUUUUGGUAUUACAGCAAAU		4483-4505
AD-1735352	GGAUCACUUCUUUCAAAUCAA		1061-1081	UUGAUUUGAAAGAAGUGAUCCAA		1059-1081
AD-1735353	GAACUAGAAAACUAUUCUUAA		3795-3815	UUAAGAAUAGUUUUCUAGUUCCU		3793-3815
AD-1735354	ACAUUUCCAUACUGUCUGUUA		5484-5504	UAACAGACAGUAUGGAAAUGUGA		5482-5504

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735355	UGAUCCUUCACAGUGUCAAUA		5158-5178	UAUUGACACUGUGAAGGAUCAAA		5156-5178
AD-1735356	GAUUUCUGAGAACAAGUAAAA		4729-4749	UUUUACUUGUUCUCAGAAAUCAG		4727-4749
AD-1735357	CCUACUUGUGAAAUACAUUUA		4906-4926	UAAAUGUAUUUCACAAGUAGGGU		4904-4926
AD-1735358	CAACUGGAAUUUUCCAAUUUA		2297-2317	UAAAUUGGAAAAUUCCAGUUGCU		2295-2317
AD-1735359	UCUAAUCCUGAUGAGAGUUAA		2649-2669	UUAACUCUCAUCAGGAUUAGAGC		2647-2669
AD-1735360	AGCCUCAUUAUCAAAAUUCUA		1288-1308	UAGAAUUUUGAUAAUGAGGCUUA		1286-1308

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735361	AAUUUCUGAUGCUUUUUACUA		4220-4240	UAGUAAAAAGCAUCAGAAAUUGA		4218-4240
AD-1735362	UACCAUUAGAUGAAAUCUUAA		5788-5808	UUAAGAUUUCAUCUAAUGGUACA		5786-5808
AD-1735363	CUGUGAAUUCUUCCAACCAUA		1816-1836	UAUGGUUGGAAGAAUUCACAGGA		1814-1836
AD-1735364	CUAAUACUCCAGAUUUUUAUA		1948-1968	UAUAAAAAUCUGGAGUAUUAGGU		1946-1968
AD-1735365	GGACACAUACAUUGAAUAAAA		4550-4570	UUUUAUUCAAUGUAUGUGUCCUU		4548-4570
AD-1735366	UUUGUCAUAAUGCUGCUUUGA		3887-3907	UCAAAGCAGCAUUAUGACAAAGU		3885-3907

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735367	UUCAUCUUUCUGUUAAUUUCA		4637-4657	UGAAAUUAACAGAAAGAUGAACA		4635-4657
AD-1735368	CAGUGAAACCAUUAAUUUUCA		5028-5048	UGAAAAUUAAUGGUUUCACUGUG		5026-5048
AD-1735369	UAACUGCAAGACUGAUUUCUA		4716-4736	UAGAAAUCAGUCUUGCAGUUAGG		4714-4736
AD-1735370	AGAAUUCCUCCUUACCUCAAA		3547-3567	UUUGAGGUAAGGAGGAAUUCUCC		3545-3567
AD-1735371	UAUUACAGAUCUUACUUUGUA		5830-5850	UACAAAGUAAGAUCUGUAAUAUG		5828-5850
AD-1735372	UUAUCUGAAAGAUAUCAAUUA		5111-5131	UAAUUGAUAUCUUUCAGAUAAGC		5109-5131

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735373	AGAUCUGUUCUGGAAAAUCAA		2811-2831	UUGAUUUUCCAGAACAGAUCUGU		2809-2831
AD-1735374	CCCAGAAUACAACUUCCUUCA		2867-2887	UGAAGGAAGUUGUAUUCUGGGCG		2865-2887
AD-1735375	GUUGAUCUUUCAGUGCUAAAA		1323-1343	UUUUAGCACUGAAAGAUCAACUC		1321-1343
AD-1735376	CUAAGCUUUAUUUAUUAGACA		5191-5211	UGUCUAAUAAAUAAAGCUUAGUG		5189-5211
AD-1735377	AGCUUGGAAUCUAUAUCUUUA		2843-2863	UAAAGAUAUAGAUUCCAAGCUGA		2841-2863
AD-1735378	UUAUUAUUUCUGAAGCCUAAA		4699-4719	UUUAGGCUUCAGAAAUAAUAAGU		4697-4719

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735379	CCUUUGUUGUAUUUAACAAAA		4187-4207	UUUUGUUAAAUACAACAAAGGUC		4185-4207
AD-1735380	GCUCUCUAACUAAUCGAUCAA		1852-1872	UUGAUCGAUUAGUUAGAGAGCCA		1850-1872
AD-1735381	AAAGACUACAUGACAGAAAUA		4666-4686	UAUUUCUGUCAUGUAGUCUUUAG		4664-4686
AD-1735382	CAGGAUUCGUAUUUUUAAAGA		4418-4438	UCUUUAAAAAUACGAAUCCUGAG		4416-4438
AD-1735383	CCUUGCUAAGUAAUUGACAUA		5659-5679	UAUGUCAAUUACUUAGCAAGGGU		5657-5679
AD-1735384	CCUAUGCACUUUCACAGGAAA		3778-3798	UUUCCUGUGAAAGUGCAUAGGAG		3776-3798

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735385	AUGCUGAAAUAUGUUUCAACA		2019-2039	UGUUGAAACAUAUUUCAGCAUUU		2017-2039
AD-1735386	CCUUUUAAUUCAAAUCUACUA		1710-1730	UAGUAGAUUUGAAUUAAAAGGCC		1708-1730
AD-1735387	ACUGGACUUAUUGGAUUUAAA		5577-5597	UUUAAAUCCAAUAAGUCCAGUAU		5575-5597
AD-1735388	CAUCUGAAUCAGAUGGUACAA		2038-2058	UUGUACCAUCUGAUUCAGAUGUU		2036-2058
AD-1735389	AAUUCUGAUAGCAAUCUGUGA		1980-2000	UCACAGAUUGCUAUCAGAAUUUC		1978-2000
AD-1735390	UCAAGUCAAGGAUGCUAUCUA		1683-1703	UAGAUAGCAUCCUUGACUUGAAA		1681-1703

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735391	UCACUGAAAACCACAAGAUAA		3466-3486	UUAUCUUGUGGUUUUCAGUGAGG		3464-3486
AD-1735392	ACCUGUUGAACAGUCUUCAAA		1616-1636	UUUGAAGACUGUUCAACAGGUAG		1614-1636
AD-1735393	UCAAGUGACAUAUUUCAGUUA		3957-3977	UAACUGAAAUAUGUCACUUGAGU		3955-3977
AD-1735394	UCAGGAACUUCAGGAUUGCUA		1596-1616	UAGCAAUCCUGAAGUUCCUGAGC		1594-1616
AD-1735395	ACGGAGUAUUAGUAGCUUAAA		1412-1432	UUUAAGCUACUAAUACUCCGUAG		1410-1432
AD-1735396	AUUGUCAAUGAAUUUUAUGAA		3135-3155	UUCAUAAAAUUCAUUGACAAUGC		3133-3155

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735397	GAACAGCAAACAAAUAUUGAA		2214-2234	UUCAAUAUUUGUUUGCUGUUCAC		2212-2234
AD-1735398	UGAACUAUUUUCGUGCAUUAA		2434-2454	UUAAUGCACGAAAAUAGUUCAUA		2432-2454
AD-1735399	ACUGGAAUACUUAUUUUUCAA		4751-4771	UUGAAAAAUAAGUAUUCCAGUUC		4749-4771
AD-1735400	UUAUCUUGCAGAGAUCUCUGA		1918-1938	UCAGAGAUCUCUGCAAGAUAACG		1916-1938
AD-1735401	GAAGUGUUAGAAUUUUUGAUA		5142-5162	UAUCAAAAAUUCUAACACUUCCA		5140-5162
AD-1735402	UCAAUUUAAGAUCUCUGGAAA		5125-5145	UUUCCAGAGAUCUUAAAUUGAUA		5123-5145

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735403	UGGACCAUAUUUACAAUGUUA		4856-4876	UAACAUUGUAAAUAUGGUCCAUU		4854-4876
AD-1735404	UAGUCAUUGAAGCAAUCCUUA		2926-2946	UAAGGAUUGCUUCAAUGACUAAA		2924-2946
AD-1735405	AGCUGUUUAGGUUUAACAAUA		4353-4373	UAUUGUUAAACCUAAACAGCUUU		4351-4373
AD-1735406	CAAGGCAAAUGAUGUAAAUAA		2993-3013	UUAUUUACAUCAUUUGCCUUGGC		2991-3013
AD-1735407	AUCCAAUUACUACUGGAAACA		5603-5623	UGUUUCCAGUAGUAAUUGGAUUU		5601-5623
AD-1735408	ACUUACAAUAUAUAUCCUUA		5328-5348	UAGGAUAUAUAUAUUGUAAGUGC		5326-5348

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735409	AUGCAGUUUGGUAUCUGACAA		2512-2532	UUGUCAGAUACCAAACUGCAUGU		2510-2532
AD-1735410	CCUUAUUUCAAGACACUGGUA		2377-2397	UACCAGUGUCUUGAAAUAAGGUA		2375-2397
AD-1735411	GAAGGGAUUUAUUCUUUAGUA		4373-4393	UACUAAAGAAUAAAUCCCUUCAU		4371-4393
AD-1735412	AUCCUUGCUACGGAUCUUAAA		2940-2960	UUUAAGAUCCGUAGCAAGGAUUG		2938-2960
AD-1735413	ACUGACUAUCCCGAAGCAAAA		1727-1747	UUUUGCUUCGGGAUAGUCAGUAG		1725-1747
AD-1735414	UGUAUUUCUGCUAUUAUUUCA		5390-5410	UGAAAUAAUAGCAGAAAUACACU		5388-5410

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735415	UGUAACAAUAACUAGCCUAAA		5680-5700	UUUAGGCUAGUUAUUGUUACAUA		5678-5700
AD-1735416	GUUGUUUUUACUCUAGCUCAA		4400-4420	UUGAGCUAGAGUAAAAACAACAA		4398-4420
AD-1735417	CAGGCAGUUUUAUACAAUGAA		2790-2810	UUCAUUGUAUAAAACUGCCUGAG		2788-2810
AD-1735418	AGGAUUCUCAGUCAGGUUAUA		2352-2372	UAUAACCUGACUGAGAAUCCUUC		2350-2372
AD-1735419	AUUUUCCAUCAUGUUUAAGUA		5371-5391	UACUUAAACAUGAUGGAAAAUGU		5369-5391
AD-1735420	UGCCACUUUUGUUACCAUUGA		5238-5258	UCAAUGGUAACAAAAGUGGCAGC		5236-5258

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735421	ACUUGCUAGUGUGUGGAUAUA		4882-4902	UAUAUCCACACACUAGCAAGUUU		4880-4902
AD-1735422	AAUCUUACUUGAGAAAUUGCA		5801-5821	UGCAAUUUCUCAAGUAAGAUUUC		5799-5821
AD-1735423	AGUUCGAGACUUGCAUUUGAA		3101-3121	UUCAAAUGCAAGUCUCGAACUUU		3099-3121
AD-1735424	CCAUAGAAUUUCCUGAUACUA		1873-1893	UAGUAUCAGGAAAUUCUAUGGGU		1871-1893
AD-1735425	AGGUAAUUCCUUUAGAAUAUA		5050-5070	UAUAUUCUAAAGGAAUUACCUUG		5048-5070
AD-1735426	CUUAUGGAAACUCAACAAGAA		2118-2138	UUCUUGUUGAGUUUCCAUAAGUU		2116-2138

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735427	AAGCAGCAUUUUAAAUUACGA		5554-5574	UCGUAAUUUAAAAUGCUGCUUUU		5552-5574
AD-1735428	UGACUCUCAACUGACCAUUCA		3699-3719	UGAAUGGUCAGUUGAGAGUCAGC		3697-3719
AD-1735429	AGGUUUAUCCAUGAAGGACUA		4161-4181	UAGUCCUUCAUGGAUAAACCUAG		4159-4181
AD-1735430	ACCAAGAAUUUGGCAUUUCAA		1666-1686	UUGAAAUGCCAAAUUCUUGGUGA		1664-1686
AD-1735431	UAUCUAGAAUAUUUGGCUUAA		5094-5114	UUAAGCCAAAUAUUCUAGAUAAG		5092-5114
AD-1735432	CUCCUGCAGAAUACAUACAAA		5412-5432	UUUGUAUGUAUUCUGCAGGAGAG		5410-5432

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735433	UCACACCAUUUCCUGGAUUUA		1474-1494	UAAAUCCAGGAAAUGGUGUGAGA		1472-1494
AD-1735434	AUGUGGAAUUCAAGCGCUUUA		2899-2919	UAAAGCGCUUGAAUUCCACAUGA		2897-2919
AD-1735435	AUUGUGUAUUAUCUACUAUGA		4240-4260	UCAUAGUAGAUAAUACACAAUAG		4238-4260
AD-1735436	AAUGGAGUAAUGAAAAUGAUA		3025-3045	UAUCAUUUUCAUUACUCCAUUCU		3023-3045
AD-1735437	ACUGGUUUAUUGGAAAUAUUA		2391-2411	UAAUAUUUCCAAUAAACCAGUGU		2389-2411
AD-1735438	CAAGUGUAUGUGUAUAAAGUA		5429-5449	UACUUUAUACACAUACACUUGUA		5427-5449

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735439	UACAAGCAUGCAUAUUGAGAA		5457-5477	UUCUCAAUAUGCAUGCUUGUACA		5455-5477
AD-173544 0	UGUGUCUUUUAUGUCUUUGAA		4036-4056	UUCAAAGACAUAAAAGACACACU		4034-4056
AD-173544 1	AUUUUCUCGCAGAAUUCAAUA		2971-2991	UAUUGAAUUCUGCGAGAAAAUCA		2969-2991
AD-173544 2	UAGCGACAGUUUGAGUAAAAA		3609-3629	UUUUUACUCAAACUGUCGCUAUU		3607-3629
AD-173544 3	CUGGUGUAUGAAUACUUUGUA		3872-3892	UACAAAGUAUUCAUACACCAGUG		3870-3892
AD-173544 4	GUGAUAAGUGGCUAACAGAAA		2182-2202	UUUCUGUUAGCCACUUAUCACCU		2180-2202

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735445	GUAGGCUAAUAUUUUCUAUUA		4962-4982	UAAUAGAAAAUAUUAGCCUACCA		4960-4982
AD-1735446	CCUCUUCAUCCUCGACUGUCA		1089-1109	UGACAGUCGAGGAUGAAGAGGCG		1087-1109
AD-1735447	AAUUGCCAUAAGCCAUAUUAA		5815-5835	UUAAUAUGGCUUAUGGCAAUUUC		5813-5835
AD-1735448	GCGAAUAUUUUGUCAGCUAAA		3437-3457	UUUAGCUGACAAAAUAUUCGCCG		3435-3457
AD-1735449	AUCCAGUGUUGCCUUUCUGAA		4093-4113	UUCAGAAAGGCAACACUGGAUUC		4091-4113
AD-1735450	AAAGUCUAUGCCUGUCUAAAA		4068-4088	UUUUAGACAGGCAUAGACUUUUC		4066-4088

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735451	GGACAUCAGAAGUUUGAAUUA		4298-4318	UAAUUCAAACUUCUGAUGUCCAU		4296-4318
AD-1735452	GGCGAAUUGCUUAUAUUUCUA		2617-2637	UAGAAAUAUAAGCAAUUCGCCCA		2615-2637
AD-1735453	CACACUAUGUGUAAACCAGUA		5261-5281	UACUGGUUUACACAUAGUGUGUG		5259-5281
AD-1735454	CAGGUGAAGAAGAAAACAUUA		2077-2097	UAAUGUUUUCUUCUUCACCUGAU		2075-2097
AD-1735455	GUGAGCUCUUAUUUUUCACUA		3914-3934	UAGUGAAAAAUAAGAGCUCACUA		3912-3934
AD-1735456	AAAGCUGAUGGGAAUAAACUA		3519-3539	UAGUUUAUUCCCAUCAGCUUUAC		3517-3539

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735457	GUGUCGUUAGGAGAAACUGCA		1164-1184	UGCAGUUUCUCCUAACGACACGC		1162-1184
AD-1735458	GGGACUUAAAACAAUGGUAUA		1267-1287	UAUACCAUUGUUUUAAGUCCCAA		1265-1287
AD-1735459	CUGAUGGUAGAAUUAACCAUA		2596-2616	UAUGGUUAAUUCUACCAUCAGAA		2594-2616
AD-1735460	ACUAUGUGUGUUUUAUUUCUA		4254-4274	UAGAAAUAAAACACACAUAGUAG		4252-4274
AD-1735461	CUGAUAAUUUAUAUUUGCACA		5310-5330	UGUGCAAAUAUAAAUUAUCAGUC		5308-5330
AD-1735462	GUCCUUAAAUUAUUUAACCCA		5641-5661	UGGGUUAAAUAAUUUAAGGACUA		5639-5661

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735463	CGCAAUAUGGUGUCAGAUCUA		1350-1370	UAGAUCUGACACCAUAUUGCGAG		1348-1370
AD-1735464	UUCGAAGAGCUGCUCUAAUCA		2636-2656	UGAUUAGAGCAGCUCUUCGAAGA		2634-2656
AD-1735465	UUUCUGCUGAGAGUAUUCAGA		4269-4289	UCUGAAUACUCUCAGCAGAAAUA		4267-4289
AD-1735466	UUGAACAGGAAGUAUCACUGA		2230-2250	UCAGUGAUACUUCCUGUUCAAUA		2228-2250
AD-1735467	UGCCUUGUAUUUCCAGAGAAA		1228-1248	UUUCUCUGGAAAUACAAGGCAAC		1226-1248
AD-1735468	GUUACUAUGGCAGUUGCAAAA		1189-1209	UUUUGCAACUGCCAUAGUAACUG		1187-1209

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735469	AUGGCUGAAUUUUAAAGCUGA		4338-4358	UCAGCUUUAAAAUUCAGCCAUGG		4336-4358
AD-1735470	GUCCAUUCAUGGAUCGUUCUA		3193-3213	UAGAACGAUCCAUGAAUGGACUG		3191-3213
AD-1735471	UGUGUAACUCCUAUGAUGCUA		3268-3288	UAGCAUCAUAGGAGUUACACAGG		3266-3288
AD-1735472	UGGCAGUUUCCCACUCCUAUA		3763-3783	UAUAGGAGUGGGAAACUGCCAGC		3761-3783
AD-1735473	CCUCAAGCAGAUGAGAUUCAA		3561-3581	UUGAAUCUCAUCUGCUUGAGGUA		3559-3581
AD-1735474	AUGUUGUUUUCUCAAAAGCAA		5539-5559	UUGCUUUUGAGAAAACAACAUAA		5537-5559

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735475	GAGGGAUUUCUGCUCAAUGCA		4111-4131	UGCAUUGAGCAGAAAUCCCUCAG		4109-4131
AD-1735476	GCCUUCUUCUUCCUCACCUGA		654-674	UCAGGUGAGGAAGAAGAAGGCAC		652-674
AD-1735477	UUGAGAUUGAAUCACAUUUCA		5471-5491	UGAAAUGUGAUUCAAUCUCAAUA		5469-5491
AD-1735478	CUGUUCAGUGCUAUUCUCCCA		4137-4157	UGGGAGAAUAGCACUGAACAGUG		4135-4157
AD-1735479	CCUGGCUUACAGCAGAUCCAA		2544-2564	UUGGAUCUGCUGUAAGCCAGGAA		2542-2564
AD-1735480	GACAGCAGAAAAUUAUUUCAA		2157-2177	UUGAAAUAAUUUUCUGCUGUCUU		2155-2177

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735481	UUGGGUUUCUUUAGUUUAUGA		5522-5542	UCAUAAACUAAAGAAACCCAAUA		5520-5542
AD-1735482	CACCAUGUAGGUCUCAGAAGA		1770-1790	UCUUCUGAGACCUACAUGGUGAG		1768-1790
AD-1735483	GUUGUGGAACAGGAAAUGAAA		2569-2589	UUUCAUUUCCUGUUCCACAACCA		2567-2589
AD-1735484	GGAGAACAUAUCAUAUUUUGA		4988-5008	UCAAAAUAUGAUAUGUUCUCCAA		4986-5008
AD-1735485	CAGCCAAAAUGAUGGCAAAAA		4940-4960	UUUUUGCCAUCAUUUUGGCUGCU		4938-4960
AD-1735486	CCAAUUUUUGAACUUGUAGAA		2310-2330	UUCUACAAGUUCAAAAAUUGGAA		2308-2330

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735487	AUAGGAAUAGUUUGCCAACUA		1558-1578	UAGUUGGCAAACUAUUCCUAUUU		1556-1578
AD-1735488	UUUGAAUGUUUUGGAGAAAAA		4051-4071	UUUUUCUCCAAAACAUUCAAAGA		4049-4071
AD-1735489	GUCAAUAUUUAAUGAAUCACA		5172-5192	UGUGAUUCAUUAAAUAUUGACAC		5170-5192
AD-1735490	UGAGAAUAUAUUAAAUGCACA		5764-5784	UGUGCAUUUAAUAUAUUCUCACA		5762-5784
AD-1735491	UAACAAGGGACUAAAUAGGAA		1544-1564	UUCCUAUUUAGUCCCUUGUUAAG		1542-1564
AD-1735492	GGCUUCUUCUUCCACCUCUGA		408-428	UCAGAGGUGGAAGAAGAAGCCGC		406-428

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735493	UUGGAACAUGUGGUUAUCUUA		4573-4593	UAAGAUAACCACAUGUUCCAAUU		4571-4593
AD-1735494	CAGAGAACAGAUGAUUCUUUA		1241-1261	UAAAGAAUCAUCUGUUCUCUGGA		1239-1261
AD-1735495	CUGUUAUUUUAUUGGGUUUUA		5499-5519	UAAAACCCAAUAAAAUAACAGAC		5497-5519
AD-1735496	AUGAAGAAGCAAAUCUUGGUA		3163-3183	UACCAAGAUUUGCUUCUUCAUCU		3161-3183
AD-1735497	UUUGGAAUCAUGCAAUUUUGA		5004-5024	UCAAAAUUGCAUGAUUCCAAAAU		5002-5024
AD-1735498	CAAUGUUUUGUAAACUUGCUA		4869-4889	UAGCAAGUUUACAAAACAUUGUA		4867-4889

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735499	GGAUCGUAAUAAUGGCAAAAA		1640-1660	UUUUUGCCAUUAUUACGAUCCCA		1638-1660
AD-1735500	GUGCUUUCUCAGGUUCCUGUA		1435-1455	UACAGGAACCUGAGAAAGCACCC		1433-1455
AD-1735501	AUGAUACUGAAAGUGGUGAUA		3331-3351	UAUCACCACUUUCAGUAUCAUUA		3329-3351
AD-1735502	UCACUGGACCUGAUUUUAGUA		2244-2264	UACUAAAAUCAGGUCCAGUGAUA		2242-2264
AD-1735503	GAACUUUUUGCUUUUAUGAAA		3991-4011	UUUCAUAAAAGCAAAAAGUUCCU		3989-4011
AD-1735504	GAACACAGCACAGAUUUGUUA		4451-4471	UAACAAAUCUGUGCUGUGUUCAU		4449-4471

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735505	AUAUGGAAGGAAAUCGUAGAA		3483-3503	UUCUACGAUUUCCUUCCAUAUCU		3481-3503
AD-1735506	GCUAUCUAAAUGGGCCUUUUA		1696-1716	UAAAAGGCCCAUUUAGAUAGCAU		1694-1716
AD-1735507	CAAAACCACCAAGAAGGAAAA		3409-3429	UUUUCCUUCUUGGUGGUUUUGGA		3407-3429
AD-1735508	CCACAGAUGUGCUACAUGCAA		2497-2517	UUGCAUGUAGCACAUCUGUGGCA		2495-2517
AD-1735509	AAAGUCAUACAUGUACAAGCA		5444-5464	UGCUUGUACAUGUAUGACUUUAU		5442-5464
AD-1735510	UAGAAGCAGAAGAGGAUAAUA		3313-3333	UAUUAUCCUCUUCUGCUUCUAAC		3311-3333

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735511	CGUGUGUUCGCACAGCUUGAA		611-631	UUCAAGCUGUGCGAACACACGCU		609-631
AD-1735512	GCUGGUGUUUUGUCCAGUCUA		1791-1811	UAGACUGGACAAAACACCAGCUC		1789-1811
AD-1735513	AUGGAAAACAAUCUAAAUCCA		3390-3410	UGGAUUUAGAUUGUUUUCCAUUU		3388-3410
AD-1735514	CAUUAGAAAAUGGCUAUCGAA		2449-2469	UUCGAUAGCCAUUUUCUAAUGCA		2447-2469
AD-1735515	AUGGACAGAAGGCAUUGUCAA		3122-3142	UUGACAAUGCCUUCUGUCCAUUU		3120-3142
AD-1735516	CAGAUUGCUGCAGUGGAAAAA		2056-2076	UUUUUCCACUGCAGCAAUCUGUA		2054-2076

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735517	AGGUGGAAAUGGAGUUGAUCA		1310-1330	UGAUCAACUCCAUUUCCACCUCC		1308-1330
AD-1735518	CUGGGCAAUGCACCUAAUACA		1935-1955	UGUAUUAGGUGCAUUGCCCAGAG		1933-1955
AD-1735519	AUUUCCCUCUGCCUAAAGACA		4652-4672	UGUCUUUAGGCAGAGGGAAAUUA		4650-4672
AD-1735520	CGCUUCUGCAACGUGGAGCUA		429-449	UAGCUCCACGUUGCAGAAGCGGC		427-449
AD-1735521	AGAUUCAUAUUGUAUUUCCCA		4014-4034	UGGGAAAUACAAUAUGAAUCUAU		4012-4034
AD-1735522	AGGACAAAUGCAUUUCUAGUA		2754-2774	UACUAGAAAUGCAUUUGUCCUCC		2752-2774

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735523	UUAGACGUGUUGAGUGAGUGA		5205-5225	UCACUCACUCAACACGUCUAAUA		5203-5225
AD-1735524	CUGUGGACAUCAAAUGCUGAA		2006-2026	UUCAGCAUUUGAUGUCCACAGCU		2004-2026
AD-1735525	AGGCCUUAAUACUGUGAGAGA		3729-3749	UCUCUCACAGUAUUAAGGCCUGU		3727-3749
AD-1735526	AGAAAUCAUUGCCUAGUGUUA		3672-3692	UAACACUAGGCAAUGAUUUCUGC		3670-3692
AD-1735527	UGAGUGCUGAGUUCCUUGCUA		5219-5239	UAGCAAGGAACUCAGCACUCACU		5217-5239
AD-1735528	GCCAUGCAUGAUUAUGAUCAA		2727-2747	UUGAUCAUAAUCAUGCAUGGCAG		2725-2747

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735529	UGCUGCUGGUUUGCUACCAGA		3284-3304	UCUGGUAGCAAACCAGCAGCAUC		3282-3304
AD-1735530	CAGAUGAAGAGGAAUAGCGAA		3595-3615	UUCGCUAUUCCUCUUCAUCUGCC		3593-3615
AD-1735531	AUCCAGGUGCAUCAAUUUCUA		4207-4227	UAGAAAUUGAUGCACCUGGAUUU		4205-4227
AD-1735532	AAUAAGCCAAGCGUUAUCUUA		1905-1925	UAAGAUAACGCUUGGCUUAUUAA		1903-1925
AD-1735533	GAGAGGAUCCUUGCUCUGCUA		3744-3764	UAGCAGAGCAAGGAUCCUCUCAC		3742-3764
AD-1735534	AUGAUGAAGACGGUGAAGAAA		3349-3369	UUUCUUCACCGUCUUCAUCAUCA		3347-3369

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735535	UCGUAAGUGUAAGAAAGAAUA		5743-5763	UAUUCUUUCUUACACUUACGAAU		5741-5763
AD-1735536	AUCUGUGUAACAGCUGUGGAA		1993-2013	UUCCACAGCUGUUACACAGAUUG		1991-2013
AD-1735537	AUUUAAAAUUCCCACUCAACA		2408-2428	UGUUGAGUGGGAAUUUUAAAUAU		2406-2428
AD-1735538	GACCAGUGUCUACUGGCUCUA		1837-1857	UAGAGCCAGUAGACACUGGUCCA		1835-1857
AD-1735539	CGCUUUCGUUUUUUAGUCAUA		2913-2933	UAUGACUAAAAAACGAAAGCGCU		2911-2933
AD-1735540	UCCGUGUUGACCCAUGUUGCA		3829-3849	UGCAACAUGGGUCAACACGGAUG		3827-3849

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735541	AUACAGAAGAUGAAGAAAUGA		3373-3393	UCAUUUCUUCAUCUUCUGUAUCU		3371-3393
AD-1735542	UCUCCCGAGCUGAAACUUAAA		5719-5739	UUUAAGUUUCAGCUCGGGAGAGA		5717-5739
AD-1735543	UGCAUCAAACUGGCAGAUAUA		3066-3086	UAUAUCUGCCAGUUUGAUGCACA		3064-3086
AD-1735544	UUGCAAAAUAUUCAGGAGACA		1202-1222	UGUCUCCUGAAUAUUUUGCAACU		1200-1222
AD-1735545	ACAAUCGUAUACAUGCCACAA		2482-2502	UUGUGGCAUGUAUACGAUUGUGA		2480-2502
AD-1735546	AAUAGAAAAGAUGAGCAACUA		2282-2302	UAGUUGCUCAUCUUUUCUAUUAA		2280-2302

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735547	UAUCUUAUGUUCCAUGGCUGA		4325-4345	UCAGCCAUGGAACAUAAGAUAAG		4323-4345
AD-1735548	CUACGUGAAGAGCUGCGUGAA		362-382	UUCACGCAGCUCUUCACGUAGCC		360-382
AD-1735549	GAAUUGAUGGCUCUAUACGUA		2700-2720	UACGUAUAGAGCCAUCAAUUCUA		2698-2720
AD-1735550	UUCAGGUAAUUGAAGAGGCAA		3577-3597	UUGCCUCUUCAAUUACCUGAAUC		3575-3597
AD-1735551	AAGGACUGAGUGACCUUUGUA		4174-4194	UACAAAGGUCACUCAGUCCUUCA		4172-4194
AD-1735552	CGAGAGUCUGAGGAACGGCUA		344-364	UAGCCGUUCCUCAGACUCUCGGG		342-364

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735553	AUUCUUUGGGAUUGGGACUUA		1254-1274	UAAGUCCCAAUCCCAAAGAAUCA		1252-1274
AD-1735554	UACCAGGUCAGUGGUUAGAAA		3298-3318	UUUCUAACCACUGACCUGGUAGC		3296-3318
AD-1735555	AUUCAGGUUUGCCAUGGACAA		4283-4303	UUGUCCAUGGCAAACCUGAAUAC		4281-4303
AD-1735556	GCAGCUAAACUGGUCCUGGAA		34-54	UUCCAGGACCAGUUUAGCUGCCG		32-54
AD-1735557	AGUAAUGGCAUAGAAUGGAGA		3012-3032	UCUCCAUUCUAUGCCAUUACUAU		3010-3032
AD-1735558	AAUUGCAAGAAAAUGGACCAA		4843-4863	UUGGUCCAUUUUCUUGCAAUUAU		4841-4863

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735559	CGGCACUGCGUUCUGGUGCUA		921-941	UAGCACCAGAACGCAGUGCCGGA		919-941
AD-1735560	AGUCAUAUUGAAGAAGCCCAA		3633-3653	UUGGGCUUCUUCAAUAUGACUUU		3631-3653
AD-1735561	UCAUCAUGCUGCGUCAGCUUA		2828-2848	UAAGCUGACGCAGCAUGAUGAUU		2826-2848
AD-1735562	AAAUGAUCGCCUCUUGGUAUA		3038-3058	UAUACCAAGAGGCGAUCAUUUUC		3036-3058
AD-1735563	AUUUGAAGAUAUAAAGAGCAA		4922-4942	UUGCUCUUUAUAUCUUCAAAUGU		4920-4942
AD-1735564	GGUCUCCUUCACCAGCCUCGA		965-985	UCGAGGCUGGUGAAGGAGACCCA		963-985

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735565	GAAACAGAGAAGAAAGACAGA		2142-2162	UCUGUCUUUCUUCUCUGUUUCCU		2140-2162
AD-1735566	UUCUAGUGGCUACAAAUGCCA		2767-2787	UGGCAUUUGUAGCCACUAGAAAU		2765-2787
AD-1735567	GGAGAGAAAUCAGGAAGGAUA		2337-2357	UAUCCUUCCUGAUUUCUCUCCCA		2335-2357
AD-1735568	AUAUAGUGAGCCCUAAAGGAA		4533-4553	UUCCUUUAGGGCUCACUAUAUUU		4531-4553
AD-1735569	GCUGCCUUUGUCCUCGCCCUA		528-548	UAGGGCGAGGACAAAGGCAGCCA		526-548
AD-1735570	GGCAAAAGACCUCACCAAGAA		1653-1673	UUCUUGGUGAGGUCUUUUGCCAU		1651-1673

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735571	UUCAGCAUCGCCUGUGCCUUA		639-659	UAAGGCACAGGCGAUGCUGAAGA		637-659
AD-1735572	GCUAAAUGAGGCUCGCAAUAA		1337-1357	UUAUUGCGAGCCUCAUUUAGCAC		1335-1357
AD-1735573	CAGCUUCGUCUGGUGGGUCUA		950-970	UAGACCCACCAGACGAAGCUGGC		948-970
AD-1735574	AUAUGGUAUUGGCAUGCAGUA		5066-5086	UACUGCAUGCCAAUACCAUAUUC		5064-5086
AD-1735575	AAACUGCAGGUGGAGAAUUCA		3534-3554	UGAAUUCUCCACCUGCAGUUUAU		3532-3554
AD-1735576	UAUGGCUGCCUGUCUUCAAAA		2667-2687	UUUUGAAGACAGGCAGCCAUAAC		2665-2687

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735577	CUGUUCUGAAAUAGAGGACCA		1499-1519	UGGUCCUCUAUUUCAGAACAGGG		1497-1519
AD-1735578	UCUAUUUUUAAAGCCGCUGGA		5898-5918	UCCAGCGGCUUUAAAAAUAGAAA		5896-5918
AD-1735579	GCUGAGGAGAAGCUCAGGAAA		1583-1603	UUUCCUGAGCUUCUCCUCAGCUG		1581-1603
AD-1735580	CAAGCCUUCCACCACAAGUCA		1381-1401	UGACUUGUGGUGGAAGGCUUGGA		1379-1401
AD-1735581	UUCAGUUACCAAAGUGGCCAA		3970-3990	UUGGCCACUUUGGUAACUGAAAU		3968-3990
AD-1735582	CACCUGCUUCCUCACCCGGAA		668-688	UUCCGGGUGAGGAAGCAGGUGAG		666-688

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735583	UUUUAUCACCCACAUAGUGGA		3242-3262	UCCACUAUGUGGGUGAUAAAAGA		3240-3262
AD-1735584	AGGAGACCGUCGUUGCCUUGA		1215-1235	UCAAGGCAACGACGGUCUCCUGA		1213-1235
AD-1735585	AUGGCCCAGCAAAAGUUCGAA		3088-3108	UUCGAACUUUUGCUGGGCCAUUU		3086-3108
AD-1735586	AGACGCCAAAGCCAUGCGGUA		290-310	UACCGCAUGGCUUUGGCGUCUCG		288-310
AD-1735587	CAGCUAAUGCACCACCUCACA		3450-3470	UGUGAGGUGGUGCAUUAGCUGAC		3448-3470
AD-1735588	GGAAAAGCAGACGGCGAAUAA		3424-3444	UUAUUCGCCGUCUGCUUUUCCUU		3422-3444

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735589	GCUUUGCUGGGUAGUGAGCUA		3901-3921	UAGCUCACUACCCAGCAAAGCAG		3899-3921

Tabla 13. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden una cadena de hidrocarburos C22 insaturada conjugada a la posición 6 en la cadena de sentido, contando desde el extremo 5’ de la cadena de sentido

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735321	ususccu(Uda)CfuUfCfAfucuugaucsasa		VPusUfsgauCfaAfGfaugaAfgAfaggaasgsu		ACUUCCUUCUUCAUCUUGAUCAU	
AD-1735322	csascuc(Uda)AfaAfAfCfugauguucsasa		VPusUfsgaaCfaUfCfaguuUfuAfgagugsasa		UUCACUCUAAAACUGAUGUUCAU	
AD-1735323	uscsuuc(Uda)GfuAfUfCfacugacucsasa		VPusUfsgagUfcAfGfugauAfcAfgaagasusg		CAUCUUCUGUAUCACUGACUCAC	
AD-1735324	csasgau(Cda)UfuCfUfGfacugauccsasa		VPusUfsggaUfcAfGfucagAfaGfaucugsasc		GUCAGAUCUUCUGACUGAUCCAA	
AD-1735325	usgsaca(Cda)AfuUfUfUfucuccauasasa		VPusUfsuauGfgAfGfaaaAfuGfugucasgsu		ACUGACACAUUUUUCUCCAUAAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735326	gsgsaaa(Cda)UfcAfUfUfuuuacauasasa		VPusUfsuauGfuAfAfaaauGfaGfuuuccsasg		CUGGAAACUCAUUUUUACAUAAU	
AD-1735327	asuscag(Cda)AfaCfUfUfagaaauucsusa		VPusAfsgaaUfuUfCfuaagUfuGfcugausasa		UUAUCAGCAACUUAGAAAUUCUG	
AD-1735328	csusuau(Ada)UfuUfCfUfcuagaguascsa		VPusGfsuacUfcUfAfgagaAfaUfauaagsgsa		UCCUUAUAUUUCUCUAGAGUACA	
AD-1735329	asascuc(Cda)AfaGfAfAfucuuuuauscsa		VPusGfsauaAfaAfGfauucUfuGfgaguususu		AAAACUCCAAGAAUCUUUUAUCA	
AD-1735330	csusuca(Ada)AfcAfUfUfccugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfGfgaauGfuUfugaagsasc		GUCUUCAAACAUUCCUGCAUUAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735331	uscsguu(Cda)UfuCfUfCfcucaacuasgsa		VPusCfsuagUfuGfAfggagAfaGfaacgasusc		GAUCGUUCUUCUCCUCAACUAGC	
AD-1735332	asasaga(Uda)UfaAfUfCfcucucacascsa		VPusGfsuguGfaGfAfggauUfaAfucuuusgsg		CCAAAGAUUAAUCCUCUCACACC	
AD-1735333	ascsuaa(Cda)CfuCfAfUfcaaagauascsa		VPusGfsuauCfuUfUfgaugAfgGfuuagususu		AAACUAACCUCAUCAAAGAUACA	
AD-1735334	csascca(Cda)UfuAfUfUfacuaauaasasa		VPusUfsuuaUfuAfGfuaauAfaGfuggugsgsg		CCCACCACUUAUUACUAAUAAAA	
AD-1735335	usgsgua(Cda)UfaGfAfAfauauucuususa		VPusAfsaagAfaUfAfuuucUfaGfuaccasgsc		GCUGGUACUAGAAAUAUUCUUUU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735336	gscsugu(Cda)AfuUfUfGfuucacucusasa		VPusUfsagaGfuGfAfacaaAfuGfacagcsusa		UAGCUGUCAUUUGUUCACUCUAA	
AD-1735337	ascsuca(Ada)CfaAfUfUfuaugaacusasa		VPusUfsaguUfcAfUfaaauUfgUfugagusgsg		CCACUCAACAAUUUAUGAACUAU	
AD-1735338	asgsuau(Gda)AfcUfCfAfuuaauagasasa		VPusUfsucuAfuUfAfaugaGfuCfauacuscsu		AGAGUAUGACUCAUUAAUAGAAA	
AD-1735339	csusgcu(Gda)AfuUfUfUfcuuaauaasgsa		VPusCfsuuaUfuAfAfgaaaAfuCfagcagsusa		UACUGCUGAUUUUCUUAAUAAGC	
AD-1735340	usasucu(Uda)UfaGfAfUfccacaucususa		VPusAfsagaUfgUfGfgaucUfaAfagauasasc		GUUAUCUUUAGAUCCACAUCUUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735341	csgsaga(Cda)AfuUfCfCfuuaucacasasa		VPusUfsuguGfaUfAfaggaAfuGfucucgsasu		AUCGAGACAUUCCUUAUCACAAU	
AD-1735342	usascug(Ada)AfuCfAfGfauuaauuuscsa		VPusGfsaaaUfuAfAfucugAfuUfcaguasasc		GUUACUGAAUCAGAUUAAUUUCU	
AD-1735343	csusuac(Uda)UfaAfAfUfccuucacusgsa		VPusCfsaguGfaAfGfgauuUfaAfguaagsgsg		CCCUUACUUAAAUCCUUCACUGG	
AD-1735344	uscsgaa(Ada)GfaAfUfCfauucaaacsusa		VPusAfsguuUfgAfAfugauUfcUfuucgasgsa		UCUCGAAAGAAUCAUUCAAACUU	
AD-1735345	asasaug(Ada)CfcUfAfUfcacuacuusasa		VPusUfsaagUfaGfUfgauaGfgUfcauuuscsu		AGAAAUGACCUAUCACUACUUAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735346	csasagu(Cda)AfuUfUfCfcucucuacsgsa		VPusCfsguaGfaGfAfggaaAfuGfacuugsusg		CACAAGUCAUUUCCUCUCUACGG	
AD-1735347	asusgca(Gda)UfuUfCfUfuacuuaucsusa		VPusAfsgauAfaGfUfaagaAfaCfugcausgsc		GCAUGCAGUUUCUUACUUAUCUA	
AD-1735348	uscsaau(Gda)CfaAfUfAfcacuguucsasa		VPusUfsgaaCfaGfUfguauUfgCfauugasgsc		GCUCAAUGCAAUACACUGUUCAG	
AD-1735349	uscsuau(Gda)UfaCfCfUfacugacacsasa		VPusUfsgugUfcAfGfuaggUfaCfauagasusa		UAUCUAUGUACCUACUGACACAU	
AD-1735350	usgsaau(Uda)CfcAfGfUfcuuaucuusasa		VPusUfsaagAfuAfAfgacuGfgAfauucasasa		UUUGAAUUCCAGUCUUAUCUUAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735351	ususgcu(Gda)UfaAfUfAfccaaaacusasa		VPusUfsaguUfuUfGfguauUfaCfagcaasasu		AUUUGCUGUAAUACCAAAACUAA	
AD-1735352	gsgsauc(Ada)CfuUfCfUfuucaaaucsasa		VPusUfsgauUfuGfAfaagaAfgUfgauccsasa		UUGGAUCACUUCUUUCAAAUCAG	
AD-1735353	gsasacu(Ada)GfaAfAfAfcuauucuusasa		VPusUfsaagAfaUfAfguuuUfcUfaguucscsu		AGGAACUAGAAAACUAUUCUUAA	
AD-1735354	ascsauu(Uda)CfcAfUfAfcugucugususa		VPusAfsacaGfaCfAfguauGfgAfaaugusgsa		UCACAUUUCCAUACUGUCUGUUA	
AD-1735355	usgsauc(Cda)UfuCfAfCfagugucaasusa		VPusAfsuugAfcAfCfugugAfaGfgaucasasa		UUUGAUCCUUCACAGUGUCAAUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735356	gsasuuu(Cda)UfgAfGfAfacaaguaasasa		VPusUfsuuaCfuUfGfuucuCfaGfaaaucsasg		CUGAUUUCUGAGAACAAGUAAAG	
AD-1735357	cscsuac(Uda)UfgUfGfAfaauacauususa		VPusAfsaauGfuAfUfucaCfaAfguaggsgsu		ACCCUACUUGUGAAAUACAUUUG	
AD-1735358	csasacu(Gda)GfaAfUfUfuuccaauususa		VPusAfsaauUfgGfAfaaauUfcCfaguugscsu		AGCAACUGGAAUUUUCCAAUUUU	
AD-1735359	uscsuaa(Uda)CfcUfGfAfugagaguusasa		VPusUfsaacUfcUfCfaucaGfgAfuuagasgsc		GCUCUAAUCCUGAUGAGAGUUAU	
AD-1735360	asgsccu(Cda)AfuUfAfUfcaaaauucsusa		VPusAfsgaaUfuUfUfgauaAfuGfaggcususa		UAAGCCUCAUUAUCAAAAUUCUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735361	asasuuu(Cda)UfgAfUfGfcuuuuuacsusa		VPusAfsguaAfaAfAfgcauCfaGfaaauusgsa		UCAAUUUCUGAUGCUUUUUACUA	
AD-1735362	usascca(Uda)UfaGfAfUfgaaaucuusasa		VPusUfsaagAfuUfUfcaucUfaAfugguascsa		UGUACCAUUAGAUGAAAUCUUAC	
AD-1735363	csusgug(Ada)AfuUfCfUfuccaaccasusa		VPusAfsuggUfuGfGfagaAfuUfcacagsgsa		UCCUGUGAAUUCUUCCAACCAUG	
AD-1735364	csusaau(Ada)CfuCfCfAfgauuuuuasusa		VPusAfsuaaAfaAfUfcuggAfgUfauuagsgsu		ACCUAAUACUCCAGAUUUUUAUC	
AD-1735365	gsgsaca(Cda)AfuAfCfAfuugaauaasasa		VPusUfsuuaUfuCfAfaguAfuGfuguccsusu		AAGGACACAUACAUUGAAUAAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735366	ususugu(Cda)AfuAfAfUfgcugcuuusgsa		VPusCfsaaaGfcAfGfcauuAfuGfacaaasgsu		ACUUUGUCAUAAUGCUGCUUUGC	
AD-1735367	ususcau(Cda)UfuUfCfUfguuaauuuscsa		VPusGfsaaaUfuAfAfcagaAfaGfaugaascsa		UGUUCAUCUUUCUGUUAAUUUCC	
AD-1735368	csasgug(Ada)AfaCfCfAfuuaauuuuscsa		VPusGfsaaaAfuUfAfauggUfuUfcacugsusg		CACAGUGAAACCAUUAAUUUUCC	
AD-1735369	usasacu(Gda)CfaAfGfAfcugauuucsusa		VPusAfsgaaAfuCfAfgucuUfgCfaguuasgsg		CCUAACUGCAAGACUGAUUUCUG	
AD-1735370	asgsaau(Uda)CfcUfCfCfuuaccucasasa		VPusUfsugaGfgUfAfaggaGfgAfauucuscsc		GGAGAAUUCCUCCUUACCUCAAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735371	usasuua(Cda)AfgAfUfCfuuacuuugsusa		VPusAfscaaAfgUfAfagauCfuGfuaauasusg		CAUAUUACAGAUCUUACUUUGUU	
AD-1735372	ususauc(Uda)GfaAfAfGfauaucaaususa		VPusAfsauuGfaUfAfucuuUfcAfgauaasgsc		GCUUAUCUGAAAGAUAUCAAUUU	
AD-1735373	asgsauc(Uda)GfuUfCfUfggaaaaucsasa		VPusUfsgauUfuUfCfcagaAfcAfgaucusgsu		ACAGAUCUGUUCUGGAAAAUCAU	
AD-1735374	cscscag(Ada)AfuAfCfAfacuuccuuscsa		VPusGfsaagGfaAfGfuuguAfuUfcugggscsg		CGCCCAGAAUACAACUUCCUUCU	
AD-1735375	gsusuga(Uda)CfuUfUfCfagugcuaasasa		VPusUfsuuaGfcAfCfugaaAfgAfucaacsusc		GAGUUGAUCUUUCAGUGCUAAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735376	csusaag(Cda)UfuUfAfUfuuauuagascsa		VPusGfsucuAfaUfAfaauaAfaGfcuuagsusg		CACUAAGCUUUAUUUAUUAGACG	
AD-1735377	asgscuu(Gda)GfaAfUfCfuauaucuususa		VPusAfsaagAfuAfUfagauUfcCfaagcusgsa		UCAGCUUGGAAUCUAUAUCUUUC	
AD-1735378	ususauu(Ada)UfuUfCfUfgaagccuasasa		VPusUfsuagGfcUfUfcagaAfaUfaauaasgsu		ACUUAUUAUUUCUGAAGCCUAAC	
AD-1735379	cscsuuu(Gda)UfuGfUfAfuuuaacaasasa		VPusUfsuugUfuAfAfauacAfaCfaaaggsusc		GACCUUUGUUGUAUUUAACAAAA	
AD-1735380	gscsucu(Cda)UfaAfCfUfaaucgaucsasa		VPusUfsgauCfgAfUfuaguUfaGfagagcscsa		UGGCUCUCUAACUAAUCGAUCAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735381	asasaga(Cda)UfaCfAfUfgacagaaasusa		VPusAfsuuuCfuGfUfcaugUfaGfucuuusasg		CUAAAGACUACAUGACAGAAAUG	
AD-1735382	csasgga(Uda)UfcGfUfAfuuuuuaaasgsa		VPusCfsuuuAfaAfAfauacGfaAfuccugsasg		CUCAGGAUUCGUAUUUUUAAAGA	
AD-1735383	cscsuug(Cda)UfaAfGfUfaauugacasusa		VPusAfsuguCfaAfUfuacuUfaGfcaaggsgsu		ACCCUUGCUAAGUAAUUGACAUA	
AD-1735384	cscsuau(Gda)CfaCfUfUfucacaggasasa		VPusUfsuccUfgUfGfaaagUfgCfauaggsasg		CUCCUAUGCACUUUCACAGGAAC	
AD-1735385	asusgcu(Gda)AfaAfUfAfuguuucaascsa		VPusGfsuugAfaAfCfauauUfuCfagcaususu		AAAUGCUGAAAUAUGUUUCAACA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-173538 6	cscsuuu(Uda)AfaUf UfCfaaaucuacsusa		VPusAfsguaGfaUfUfu gaaUfuAfaaaggscsc		GGCCUUUUAAUU CAAAUCUACUG	
AD-173538 7	ascsugg(Ada)CfuUf AfUfuggauuuasasa		VPusUfsuaaAfuCfCfa auaAfgUfccagusasu		AUACUGGACUUA UUGGAUUUAAU	
AD-173538 8	csasucu(Gda)AfaUf CfAfgaugguacsasa		VPusUfsguaCfcAfUfc ugaUfuCfagaugsusu		AACAUCUGAAUC AGAUGGUACAG	
AD-173538 9	asasuuc(Uda)GfaUf AfGfcaaucugusgsa		VPusCfsacaGfaUfUfg cuaUfcAfgaauususc		GAAAUUCUGAUA GCAAUCUGUGU	
AD-173539 0	uscsaag(Uda)CfaAf GfGfaugcuaucsusa		VPusAfsgauAfgCfAfu ccuUfgAfcuugasasa		UUUCAAGUCAAG GAUGCUAUCUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735391	uscsacu(Gda)AfaAfAfCfcacaagausasa		VPusUfsaucUfuGfUfgguuUfuCfagugasgsg		CCUCACUGAAAACCACAAGAUAU	
AD-1735392	ascscug(Uda)UfgAfAfCfagucuucasasa		VPusUfsugaAfgAfCfuguuCfaAfcaggusasg		CUACCUGUUGAACAGUCUUCAAG	
AD-1735393	uscsaag(Uda)GfaCfAfUfauuucagususa		VPusAfsacuGfaAfAfuaugUfcAfcuugasgsu		ACUCAAGUGACAUAUUUCAGUUA	
AD-1735394	uscsagg(Ada)AfcUfUfCfaggauugcsusa		VPusAfsgcaAfuCfCfugaaGfuUfccugasgsc		GCUCAGGAACUUCAGGAUUGCUA	
AD-1735395	ascsgga(Gda)UfaUfUfAfguagcuuasasa		VPusUfsuaaGfcUfAfcuaaUfaCfuccgusasg		CUACGGAGUAUUAGUAGCUUAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735396	asusugu(Cda)AfaUfGfAfauuuuaugsasa		VPusUfscauAfaAfAfucaUfuGfacaausgsc		GCAUUGUCAAUGAAUUUUAUGAG	
AD-1735397	gsasaca(Gda)CfaAfAfCfaaauauugsasa		VPusUfscaaUfaUfUfuguuUfgCfuguucsasc		GUGAACAGCAAACAAAUAUUGAA	
AD-1735398	usgsaac(Uda)AfuUfUfUfcgugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfCfgaaaAfuAfguucasusa		UAUGAACUAUUUUCGUGCAUUAG	
AD-1735399	ascsugg(Ada)AfuAfCfUfuauuuuucsasa		VPusUfsgaaAfaAfUfaaguAfuUfccagususc		GAACUGGAAUACUUAUUUUUCAU	
AD-1735400	ususauc(Uda)UfgCfAfGfagaucucusgsa		VPusCfsagaGfaUfCfucugCfaAfgauaascsg		CGUUAUCUUGCAGAGAUCUCUGG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735401	gsasagu(Gda)UfuAfGfAfauuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfAfaucuAfaCfacuucscsa		UGGAAGUGUUAGAAUUUUUGAUC	
AD-1735402	uscsaau(Uda)UfaAfGfAfucucuggasasa		VPusUfsuccAfgAfGfaucuUfaAfauugasusa		UAUCAAUUUAAGAUCUCUGGAAG	
AD-1735403	usgsgac(Cda)AfuAfUfUfuacaaugususa		VPusAfsacaUfuGfUfaaauAfuGfguccasusu		AAUGGACCAUAUUUACAAUGUUU	
AD-1735404	usasguc(Ada)UfuGfAfAfgcaauccususa		VPusAfsaggAfuUfGfcuucAfaUfgacuasasa		UUUAGUCAUUGAAGCAAUCCUUG	
AD-1735405	asgscug(Uda)UfuAfGfGfuuuaacaasusa		VPusAfsuugUfuAfAfaccuAfaAfcagcususu		AAAGCUGUUUAGGUUUAACAAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735406	csasagg(Cda)AfaAfUfGfauguaaausasa		VPusUfsauuUfaCfAfucauUfuGfccuugsgsc		GCCAAGGCAAAUGAUGUAAAUAG	
AD-1735407	asuscca(Ada)UfuAfCfUfacuggaaascsa		VPusGfsuuuCfcAfGfuaguAfaUfuggaususu		AAAUCCAAUUACUACUGGAAACU	
AD-1735408	ascsuua(Cda)AfaUfAfUfauauauccsusa		VPusAfsggaUfaUfAfuauaUfuGfuaagusgsc		GCACUUACAAUAUAUAUCCUG	
AD-1735409	asusgca(Gda)UfuUfGfGfuaucugacsasa		VPusUfsgucAfgAfUfaccaAfaCfugcausgsu		ACAUGCAGUUUGGUAUCUGACAA	
AD-1735410	cscsuua(Uda)UfuCfAfAfgacacuggsusa		VPusAfsccaGfuGfUfcuugAfaAfuaaggsusa		UACCUUAUUUCAAGACACUGGUU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735411	gsasagg(Gda)AfuUfUfAfuucuuuagsusa		VPusAfscuaAfaGfAfauaaAfuCfccuucsasu		AUGAAGGGAUUUAUUCUUUAGUC	
AD-1735412	asusccu(Uda)GfcUfAfCfggaucuuasasa		VPusUfsuaaGfaUfCfcguaGfcAfaggaususg		CAAUCCUUGCUACGGAUCUUAAA	
AD-1735413	ascsuga(Cda)UfaUfCfCfcgaagcaasasa		VPusUfsuugCfuUfCfggaUfaGfucagusasg		CUACUGACUAUCCCGAAGCAAAG	
AD-1735414	usgsuau(Uda)UfcUfGfCfuauuauuuscsa		VPusGfsaaaUfaAfUfagcaGfaAfauacascsu		AGUGUAUUUCUGCUAUUAUUUCC	
AD-1735415	usgsuaa(Cda)AfaUfAfAfcuagccuasasa		VPusUfsuagGfcUfAfguuaUfuGfuuacasusa		UAUGUAACAAUAACUAGCCUAAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735416	gsusugu(Uda)UfuUfAfCfucuagcucsasa		VPusUfsgagCfuAfGfaguaAfaAfacaacsasa		UUGUUGUUUUUACUCUAGCUCAG	
AD-1735417	csasggc(Ada)GfuUfUfUfauacaaugsasa		VPusUfscauUfgUfAfuaaaAfcUfgccugsasg		CUCAGGCAGUUUUAUACAAUGAC	
AD-1735418	asgsgau(Uda)CfuCfAfGfucagguuasusa		VPusAfsuaaCfcUfGfacugAfgAfauccususc		GAAGGAUUCUCAGUCAGGUUAUG	
AD-1735419	asusuuu(Cda)CfaUfCfAfuguuuaagsusa		VPusAfscuuAfaAfCfaugaUfgGfaaaausgsu		ACAUUUUCCAUCAUGUUUAAGUG	
AD-1735420	usgscca(Cda)UfuUfUfGfuuaccauusgsa		VPusCfsaauGfgUfAfacaaAfaGfuggcasgsc		GCUGCCACUUUUGUUACCAUUGU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735421	ascsuug(Cda)UfaGfUfGfuguggauasusa		VPusAfsuauCfcAfCfacacUfaGfcaagususu		AAACUUGCUAGUGUGUGGAUAUG	
AD-1735422	asasucu(Uda)AfcUfUfGfagaaauugscsa		VPusGfscaaUfuUfCfucaaGfuAfagauususc		GAAAUCUUACUUGAGAAAUUGCC	
AD-1735423	asgsuuc(Gda)AfgAfCfUfugcauuugsasa		VPusUfscaaAfuGfCfaaguCfuCfgaacususu		AAAGUUCGAGACUUGCAUUUGAA	
AD-1735424	cscsaua(Gda)AfaUfUfUfccugauacsusa		VPusAfsguaUfcAfGfgaaaUfuCfuauggsgsu		ACCCAUAGAAUUUCCUGAUACUG	
AD-1735425	asgsgua(Ada)UfuCfCfUfuuagaauasusa		VPusAfsuauUfcUfAfaaggAfaUfuaccususg		CAAGGUAAUUCCUUUAGAAUAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735426	csusuau(Gda)GfaAfAfCfucaacaagsasa		VPusUfscuuGfuUfGfaguuUfcCfauaagsusu		AACUUAUGGAAACUCAACAAGAA	
AD-1735427	asasgca(Gda)CfaUfUfUfuaaauuacsgsa		VPusCfsguaAfuUfUfaaaaUfgCfugcuususu		AAAAGCAGCAUUUUAAAUUACGA	
AD-1735428	usgsacu(Cda)UfcAfAfCfugaccauuscsa		VPusGfsaauGfgUfCfaguuGfaGfagucasgsc		GCUGACUCUCAACUGACCAUUCC	
AD-1735429	asgsguu(Uda)AfuCfCfCfAfugaaggacsusa		VPusAfsgucCfuUfCfauggAfuAfaaccusasg		CUAGGUUUAUCCAUGAAGGACUG	
AD-1735430	ascscaa(Gda)AfaUfUfUfggcauuucsasa		VPusUfsgaaAfuGfCfcaaaUfuCfuuggusgsa		UCACCAAGAAUUUGGCAUUUCAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735431	usasucu(Ada)GfaAfUfAfuuuggcuusasa		VPusUfsaagCfcAfAfauauUfcUfagauasasg		CUUAUCUAGAAUAUUUGGCUUAU	
AD-1735432	csusccu(Gda)CfaGfAfAfuacauacasasa		VPusUfsuguAfuGfUfauucUfgCfaggagsasg		CUCUCCUGCAGAAUACAUACAAG	
AD-1735433	uscsaca(Cda)CfaUfUfUfccuggauususa		VPusAfsaauCfcAfGfgaaaUfgGfugugasgsa		UCUCACACCAUUUCCUGGAUUUU	
AD-1735434	asusgug(Gda)AfaUfUfCfaagcgcuususa		VPusAfsaagCfgCfUfugaaUfuCfcacausgsa		UCAUGUGGAAUUCAAGCGCUUUC	
AD-1735435	asusugu(Gda)UfaUfUfAfucuacuausgsa		VPusCfsauaGfuAfGfauaaUfaCfacaausasg		CUAUUGUGUAUUAUCUACUAUGU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-173543 6	asasugg(Ada)GfuAf AfUfgaaaaugasusa		VPusAfsucaUfuUfUfc auuAfcUfccauuscsu		AGAAUGGAGUAA UGAAAAUGAUC	
AD-173543 7	ascsugg(Uda)UfuAf UfUfggaaauaususa		VPusAfsauaUfuUfCfc aauAfaAfccagusgsu		ACACUGGUUUAU UGGAAAUAUUU	
AD-173543 8	csasagu(Gda)UfaUf GfUfguauaaagsusa		VPusAfscuuUfaUfAfc acaUfaCfacuugsusa		UACAAGUGUAUG UGUAUAAAGUC	
AD-173543 9	usascaa(Gda)CfaUf GfCfauauugagsasa		VPusUfscucAfaUfAfu gcaUfgCfuuguascsa		UGUACAAGCAUG CAUAUUGAGAU	
AD-173544 0	usgsugu(Cda)UfuUf UfAfugucuuugsasa		VPusUfscaaAfgAfCfa uaaAfaGfacacascsu		AGUGUGUCUUUU AUGUCUUUGAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735441	asusuuu(Cda)UfcGfCfAfgaauucaasusa		VPusAfsuugAfaUfUfcugcGfaGfaaaauscsa		UGAUUUUCUCGCAGAAUUCAAUG	
AD-1735442	usasgcg(Ada)CfaGfUfUfugaguaaasasa		VPusUfsuuuAfcUfCfaaacUfgUfcgcuasusu		AAUAGCGACAGUUUGAGUAAAAG	
AD-1735443	csusggu(Gda)UfaUfGfAfauacuuugsusa		VPusAfscaaAfgUfAfucaUfaCfaccagsusg		CACUGGUGUAUGAAUACUUUGUC	
AD-1735444	gsusgau(Ada)AfgUfGfGfcuaacagasasa		VPusUfsucuGfuUfAfgccaCfuUfaucacscsu		AGGUGAUAAGUGGCUAACAGAAG	
AD-1735445	gsusagg(Cda)UfaAfUfAfuuuucuaususa		VPusAfsauaGfaAfAfauauUfaGfccuacscsa		UGGUAGGCUAAUAUUUUCUAUUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735446	cscsucu(Uda)CfaUfCfCfucgacuguscsa		VPusGfsacaGfuCfGfaggaUfgAfagaggscsg		CGCCUCUUCAUCCUCGACUGUCC	
AD-1735447	asasuug(Cda)CfaUfAfAfgccauauusasa		VPusUfsaauAfuGfGfcuuaUfgGfcaauususc		GAAAUUGCCAUAAGCCAUAUUAC	
AD-1735448	gscsgaa(Uda)AfuUfUfUfgucagcuasasa		VPusUfsuagCfuGfAfcaaaAfuAfuucgcscsg		CGGCGAAUAUUUUGUCAGCUAAU	
AD-1735449	asuscca(Gda)UfgUfUfGfccuuucugsasa		VPusUfscagAfaAfGfgcaaCfaCfuggaususc		GAAUCCAGUGUUGCCUUUCUGAG	
AD-1735450	asasagu(Cda)UfaUfGfCfcugucuaasasa		VPusUfsuuaGfaCfAfggcaUfaGfacuuususc		GAAAAGUCUAUGCCUGUCUAAAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735451	gsgsaca(Uda)CfaGfAfAfguuugaaususa		VPusAfsauuCfaAfAfcuucUfgAfuguccsasu		AUGGACAUCAGAAGUUUGAAUUC	
AD-1735452	gsgscga(Ada)UfuGfCfUfuauauuucsusa		VPusAfsgaaAfuAfUfaagcAfaUfucgccscsa		UGGGCGAAUUGCUUAUAUUUCUU	
AD-1735453	csascac(Uda)AfuGfUfGfuaaaccagsusa		VPusAfscugGfuUfUfacacAfuAfgugugsusg		CACACACUAUGUGUAAACCAGUC	
AD-1735454	csasggu(Gda)AfaGfAfAfgaaaacaususa		VPusAfsaugUfuUfUfcuucUfuCfaccugsasu		AUCAGGUGAAGAAGAAAACAUUU	
AD-1735455	gsusgag(Cda)UfcUfUfAfuuuuucacsusa		VPusAfsgugAfaAfAfauaaGfaGfcucacsusa		UAGUGAGCUCUUAUUUUUCACUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735456	asasagc(Uda)GfaUfGfGfgaauaaacsusa		VPusAfsguuUfaUfUfccaUfcAfgcuuusasc		GUAAAGCUGAUGGGAAUAAACUG	
AD-1735457	gsusguc(Gda)UfuAfGfGfagaaacugscsa		VPusGfscagUfuUfCfuccuAfaCfgacacsgsc		GCGUGUCGUUAGGAGAAACUGCA	
AD-1735458	gsgsgac(Uda)UfaAfAfAfcaaugguasusa		VPusAfsuacCfaUfUfguuuUfaAfgucccsasa		UUGGGACUUAAAACAAUGGUAUA	
AD-1735459	csusgau(Gda)GfuAfGfAfauuaaccasusa		VPusAfsuggUfuAfAfuucuAfcCfaucagsasa		UUCUGAUGGUAGAAUUAACCAUG	
AD-1735460	ascsuau(Gda)UfgUfGfUfuuuauuucsusa		VPusAfsgaaAfuAfAfaacaCfaCfauagusasg		CUACUAUGUGUGUUUUAUUUCUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735461	csusgau(Ada)AfuUfUfAfuauuugcascsa		VPusGfsugcAfaAfUfauaaAfuUfaucagsusc		GACUGAUAAUUUAUAUUUGCACU	
AD-1735462	gsusccu(Uda)AfaAfUfUfauuuaaccscsa		VPusGfsgguUfaAfAfuaauUfuAfaggacsusa		UAGUCCUUAAAUUAUUUAACCCU	
AD-1735463	csgscaa(Uda)AfuGfGfUfgucagaucsusa		VPusAfsgauCfuGfAfccaccAfuAfuugcgsasg		CUCGCAAUAUGGUGUCAGAUCUU	
AD-1735464	ususcga(Ada)GfaGfCfUfgcucuaauscsa		VPusGfsauuAfgAfGfcagcUfcUfucgaasgsa		UCUUCGAAGAGCUGCUCUAAUCC	
AD-1735465	ususucu(Gda)CfuGfAfGfaguauucasgsa		VPusCfsugaAfuAfCfucucAfgCfagaaasusa		UAUUUCUGCUGAGAGUAUUCAGG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735466	ususgaa(Cda)AfgGfAfAfguaucacusgsa		VPusCfsaguGfaUfAfcuucCfuGfuucaasusa		UAUUGAACAGGAAGUAUCACUGG	
AD-1735467	usgsccu(Uda)GfuAfUfUfuccagagasasa		VPusUfsucuCfuGfGfaaauAfcAfaggcasasc		GUUGCCUUGUAUUUCCAGAGAAC	
AD-1735468	gsusuac(Uda)AfuGfGfCfaguugcaasasa		VPusUfsuugCfaAfCfugccAfuAfguaacsusg		CAGUUACUAUGGCAGUUGCAAAA	
AD-1735469	asusggc(Uda)GfaAfUfUfuuaaagcusgsa		VPusCfsagcUfuUfAfaaauUfcAfgccausgsg		CCAUGGCUGAAUUUUAAAGCUGU	
AD-1735470	gsuscca(Uda)UfcAfUfGfgaucguucsusa		VPusAfsgaaCfgAfUfccauGfaAfuggacsusg		CAGUCCAUUCAUGGAUCGUUCUU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735471	usgsugu(Ada)AfcUfCfCfuaugaugcsusa		VPusAfsgcaUfcAfUfaggaGfuUfacacasgsg		CCUGUGUAACUCCUAUGAUGCUG	
AD-1735472	usgsgca(Gda)UfuUfCfCfcacuccuasusa		VPusAfsuagGfaGfUfggaAfaCfugccasgsc		GCUGGCAGUUUCCCACUCCUAUG	
AD-1735473	cscsuca(Ada)GfcAfGfAfugagauucsasa		VPusUfsgaaUfcUfCfaucuGfcUfugaggsusa		UACCUCAAGCAGAUGAGAUUCAG	
AD-1735474	asusguu(Gda)UfuUfUfCfucaaaagcsasa		VPusUfsgcuUfuUfGfagaaAfaCfaacausasa		UUAUGUUGUUUUCUCAAAAGCAG	
AD-1735475	gsasggg(Ada)UfuUfCfUfgcucaaugscsa		VPusGfscauUfgAfGfcagaAfaUfcccucsasg		CUGAGGGAUUUCUGCUCAAUGCA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735476	gscscuu(Cda)UfuCfUfUfccucaccusgsa		VPusCfsaggUfgAfGfgaagAfaGfaaggcsasc		GUGCCUUCUUCUUCCUCACCUGC	
AD-1735477	ususgag(Ada)UfuGfAfAfucacauuuscsa		VPusGfsaaaUfgUfGfauucAfaUfcucaasusa		UAUUGAGAUUGAAUCACAUUUCC	
AD-1735478	csusguu(Cda)AfgUfGfCfuauucuccscsa		VPusGfsggaGfaAfUfagcaCfuGfaacagsusg		CACUGUUCAGUGCUAUUCUCCCA	
AD-1735479	cscsugg(Cda)UfuAfCfAfgcagauccsasa		VPusUfsggaUfcUfGfcuguAfaGfccaggsasa		UUCCUGGCUUACAGCAGAUCCAC	
AD-1735480	gsascag(Cda)AfgAfAfAfauuauuucsasa		VPusUfsgaaAfuAfAfuuuCfuGfcugucsusu		AAGACAGCAGAAAAUUAUUUCAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735481	ususggg(Uda)UfuCfUfUfuaguuuausgsa		VPusCfsauaAfaCfUfaaagAfaAfcccaasusa		UAUUGGGUUUCUUUAGUUUAUGU	
AD-1735482	csascca(Uda)GfuAfGfGfucucagaasgsa		VPusCfsuucUfgAfGfaccuAfcAfuggugsasg		CUCACCAUGUAGGUCUCAGAAGA	
AD-1735483	gsusugu(Gda)GfaAfCfAfggaaaugasasa		VPusUfsucaUfuUfCfcuguUfcCfacaacscsa		UGGUUGUGGAACAGGAAAUGAAA	
AD-1735484	gsgsaga(Ada)CfaUfAfUfcauauuuusgsa		VPusCfsaaaAfuAfUfgauaUfgUfucuccsasa		UUGGAGAACAUAUCAUAUUUUGG	
AD-1735485	csasgcc(Ada)AfaAfUfGfauggcaaasasa		VPusUfsuuuGfcCfAfucauUfuUfggcugscsu		AGCAGCCAAAAUGAUGGCAAAAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735486	cscsaau(Uda)UfuUfGfAfacuuguagsasa		VPusUfscuaCfaAfGfucaAfaAfauuggsasa		UUCCAAUUUUUGAACUUGUAGAA	
AD-1735487	asusagg(Ada)AfuAfGfUfuugccaacsusa		VPusAfsguuGfgCfAfaacuAfuUfccuaususu		AAAUAGGAAUAGUUUGCCAACUC	
AD-1735488	ususuga(Ada)UfgUfUfUfuggagaaasasa		VPusUfsuuuCfuCfCfaaaaCfaUfucaaasgsa		UCUUUGAAUGUUUUGGAGAAAAG	
AD-1735489	gsuscaa(Uda)AfuUfUfAfaugaaucascsa		VPusGfsugaUfuCfAfuuaaAfuAfuugacsasc		GUGUCAAUAUUUAAUGAAUCACU	
AD-1735490	usgsaga(Ada)UfaUfAfUfuaaaugcascsa		VPusGfsugcAfuUfUfauaUfaUfucucascsa		UGUGAGAAUAUAUUAAAUGCACA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735491	usasaca(Ada)GfgGfAfCfuaaauaggsasa		VPusUfsccuAfuUfUfagucCfcUfuguuasasg		CUUAACAAGGGACUAAAUAGGAA	
AD-1735492	gsgscuu(Cda)UfuCfUfUfccaccucusgsa		VPusCfsagaGfgUfGfgaagAfaGfaagccsgsc		GCGGCUUCUUCUUCCACCUCUGC	
AD-1735493	ususgga(Ada)CfaUfGfUfgguuaucususa		VPusAfsagaUfaAfCfcacaUfgUfuccaasusu		AAUUGGAACAUGUGGUUAUCUUU	
AD-1735494	csasgag(Ada)AfcAfGfAfugauucuususa		VPusAfsaagAfaUfCfaucuGfuUfcucugsgsa		UCCAGAGAACAGAUGAUUCUUUG	
AD-1735495	csusguu(Ada)UfuUfUfAfuuggguuususa		VPusAfsaaaCfcCfAfauaaAfaUfaacagsasc		GUCUGUUAUUUUAUUGGGUUUUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735496	asusgaa(Gda)AfaGfCfAfaaucuuggsusa		VPusAfsccaAfgAfUfugcUfuCfuucauscsu		AGAUGAAGAAGCAAAUCUUGGUC	
AD-1735497	ususugg(Ada)AfuCfAfUfgcaauuuusgsa		VPusCfsaaaAfuUfGfcaugAfuUfccaaasasu		AUUUUGGAAUCAUGCAAUUUUGC	
AD-1735498	csasaug(Uda)UfuUfGfUfaaacuugcsusa		VPusAfsgcaAfgUfUfuacaAfaAfcauugsusa		UACAAUGUUUUGUAAACUUGCUA	
AD-1735499	gsgsauc(Gda)UfaAfUfAfauggcaaasasa		VPusUfsuuuGfcCfAfuuauUfaCfgauccscsa		UGGGAUCGUAAUAAUGGCAAAAG	
AD-1735500	gsusgcu(Uda)UfcUfCfAfgguuccugsusa		VPusAfscagGfaAfCfcugaGfaAfagcacscsc		GGGUGCUUUCUCAGGUUCCUGUA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735501	asusgau(Ada)CfuGfAfAfaguggugasusa		VPusAfsucaCfcAfCfuuucAfgUfaucaususa		UAAUGAUACUGAAAGUGGUGAUG	
AD-1735502	uscsacu(Gda)GfaCfCfUfgauuuuagsusa		VPusAfscuaAfaAfUfcaggUfcCfagugasusa		UAUCACUGGACCUGAUUUUAGUA	
AD-1735503	gsasacu(Uda)UfuUfGfCfuuuuaugasasa		VPusUfsucaUfaAfAfagcaAfaAfaguucscsu		AGGAACUUUUUGCUUUUAUGAAA	
AD-1735504	gsasaca(Cda)AfgCfAfCfagauuugususa		VPusAfsacaAfaUfCfugugCfuGfuguucsasu		AUGAACACAGCACAGAUUUGUUA	
AD-1735505	asusaug(Gda)AfaGfGfAfaaucguagsasa		VPusUfscuaCfgAfUfuuccUfuCfcauauscsu		AGAUAUGGAAGGAAAUCGUAGAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735506	gscsuau(Cda)UfaAfAfUfgggccuuususa		VPusAfsaaaGfgCfCfcauuUfaGfauagcsasu		AUGCUAUCUAAAUGGGCCUUUUA	
AD-1735507	csasaaa(Cda)CfaCfCfAfagaaggaasasa		VPusUfsuucCfuUfCfuuggUfgGfuuuugsgsa		UCCAAAACCACCAAGAAGGAAAA	
AD-1735508	cscsaca(Gda)AfuGfUfGfcuacaugcsasa		VPusUfsgcaUfgUfAfgcacAfuCfuguggscsa		UGCCACAGAUGUGCUACAUGCAG	
AD-1735509	asasagu(Cda)AfuAfCfAfuguacaagscsa		VPusGfscuuGfuAfCfaguAfuGfacuuusasu		AUAAAGUCAUACAUGUACAAGCA	
AD-1735510	usasgaa(Gda)CfaGfAfAfgaggauaasusa		VPusAfsuuaUfcCfUfcuucUfgCfuucuasasc		GUUAGAAGCAGAAGAGGAUAAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735511	csgsugu(Gda)UfuCfGfCfacagcuugsasa		VPusUfscaaGfcUfGfugcgAfaCfacacgscsu		AGCGUGUGUUCGCACAGCUUGAG	
AD-1735512	gscsugg(Uda)GfuUfUfUfguccagucsusa		VPusAfsgacUfgGfAfcaaaAfcAfccagcsusc		GAGCUGGUGUUUUGUCCAGUCUG	
AD-1735513	asusgga(Ada)AfaCfAfAfucuaaaucscsa		VPusGfsgauUfuAfGfauugUfuUfuccaususu		AAAUGGAAAACAAUCUAAAUCCA	
AD-1735514	csasuua(Gda)AfaAfAfUfggcuaucgsasa		VPusUfscgaUfaGfCfcauuUfuCfuaaugscsa		UGCAUUAGAAAAUGGCUAUCGAG	
AD-1735515	asusgga(Cda)AfgAfAfGfgcauugucsasa		VPusUfsgacAfaUfGfccuuCfuGfuccaususu		AAAUGGACAGAAGGCAUUGUCAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735516	csasgau(Uda)GfcUfGfCfaguggaaasasa		VPusUfsuuuCfcAfCfugcaGfcAfaucugsusa		UACAGAUUGCUGCAGUGGAAAAU	
AD-1735517	asgsgug(Gda)AfaAfUfGfgaguugauscsa		VPusGfsaucAfaCfUfccauUfuCfcaccuscsc		GGAGGUGGAAAUGGAGUUGAUCU	
AD-1735518	csusggg(Cda)AfaUfGfCfaccuaauascsa		VPusGfsuauUfaGfGfugcaUfuGfcccagsasg		CUCUGGGCAAUGCACCUAAUACU	
AD-1735519	asusuuc(Cda)CfuCfUfGfccuaaagascsa		VPusGfsucuUfuAfGfgcagAfgGfgaaaususa		UAAUUUCCCUCUGCCUAAAGACU	
AD-1735520	csgscuu(Cda)UfgCfAfAfcguggagcsusa		VPusAfsgcuCfcAfCfguugCfaGfaagcgsgsc		GCCGCUUCUGCAACGUGGAGCUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735521	asgsauu(Cda)AfuAfUfUfguauuuccscsa		VPusGfsggaAfaUfAfcaauAfuGfaaucusasu		AUAGAUUCAUAUUGUAUUUCCCA	
AD-1735522	asgsgac(Ada)AfaUfGfCfauuucuagsusa		VPusAfscuaGfaAfAfugcaUfuUfguccuscsc		GGAGGACAAAUGCAUUUCUAGUG	
AD-1735523	ususaga(Cda)GfuGfUfUfgagugagusgsa		VPusCfsacuCfaCfUfcaacAfcGfucuaasusa		UAUUAGACGUGUUGAGUGAGUGC	
AD-1735524	csusgug(Gda)AfcAfUfCfaaaugcugsasa		VPusUfscagCfaUfUfugauGfuCfcacagscsu		AGCUGUGGACAUCAAAUGCUGAA	
AD-1735525	asgsgcc(Uda)UfaAfUfAfcugugagasgsa		VPusCfsucuCfaCfAfguauUfaAfggccusgsu		ACAGGCCUUAAUACUGUGAGAGG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735526	asgsaaa(Uda)CfaUfUfGfccuagugususa		VPusAfsacaCfuAfGfgcaaUfgAfuuucusgsc		GCAGAAAUCAUUGCCUAGUGUUC	
AD-1735527	usgsagu(Gda)CfuGfAfGfuuccuugcsusa		VPusAfsgcaAfgGfAfacucAfgCfacucascsu		AGUGAGUGCUGAGUUCCUUGCUG	
AD-1735528	gscscau(Gda)CfaUfGfAfuuaugaucsasa		VPusUfsgauCfaUfAfaucaUfgCfauggcsasg		CUGCCAUGCAUGAUUAUGAUCAC	
AD-1735529	usgscug(Cda)UfgGfUfUfugcuaccasgsa		VPusCfsuggUfaGfCfaaacCfaGfcagcasusc		GAUGCUGCUGGUUUGCUACCAGG	
AD-1735530	csasgau(Gda)AfaGfAfGfgaauagcgsasa		VPusUfscgcUfaUfUfccucUfuCfaucugscsc		GGCAGAUGAAGAGGAAUAGCGAC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735531	asuscca(Gda)GfuGfCfAfucaauuucsusa		VPusAfsgaaAfuUfGfaugcAfcCfuggaususu		AAAUCCAGGUGCAUCAAUUUCUG	
AD-1735532	asasuaa(Gda)CfcAfAfGfcguuaucususa		VPusAfsagaUfaAfCfgcuuGfgCfuuauusasa		UUAAUAAGCCAAGCGUUAUCUUG	
AD-1735533	gsasgag(Gda)AfuCfCfUfugcucugcsusa		VPusAfsgcaGfaGfCfaaggAfuCfcucucsasc		GUGAGAGGAUCCUUGCUCUGCUG	
AD-1735534	asusgau(Gda)AfaGfAfCfggugaagasasa		VPusUfsucuUfcAfCfcgucUfuCfaucauscsa		UGAUGAUGAAGACGGUGAAGAAU	
AD-1735535	uscsgua(Ada)GfuGfUfAfagaaagaasusa		VPusAfsuucUfuUfCfuuacAfcUfuacgasasu		AUUCGUAAGUGUAAGAAAGAAUG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735536	asuscug(Uda)GfuAfAfCfagcuguggsasa		VPusUfsccaCfaGfCfuguuAfcAfcagaususg		CAAUCUGUGUAACAGCUGUGGAC	
AD-1735537	asusuua(Ada)AfaUfUfCfccacucaascsa		VPusGfsuugAfgUfGfggaaUfuUfuaaausasu		AUAUUUAAAAUUCCCACUCAACA	
AD-1735538	gsascca(Gda)UfgUfCfUfacuggcucsusa		VPusAfsgagCfcAfGfuagaCfaCfuggucscsa		UGGACCAGUGUCUACUGGCUCUC	
AD-1735539	csgscuu(Uda)CfgUfUfUfuuuagucasusa		VPusAfsugaCfuAfAfaaaaCfgAfaagcgscsu		AGCGCUUUCGUUUUUUAGUCAUU	
AD-1735540	uscscgu(Gda)UfuGfAfCfccauguugscsa		VPusGfscaaCfaUfGfggucAfaCfacggasusg		CAUCCGUGUUGACCCAUGUUGCA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735541	asusaca(Gda)AfaGfAfUfgaagaaausgsa		VPusCfsauuUfcUfUfcaucUfuCfuguauscsu		AGAUACAGAAGAUGAAGAAAUGG	
AD-1735542	uscsucc(Cda)GfaGfCfUfgaaacuuasasa		VPusUfsuaaGfuUfUfcagcUfcGfggagasgsa		UCUCUCCCGAGCUGAAACUUAAA	
AD-1735543	usgscau(Cda)AfaAfCfUfggcagauasusa		VPusAfsuauCfuGfCfcaguUfuGfaugcascsa		UGUGCAUCAAACUGGCAGAUAUA	
AD-1735544	ususgca(Ada)AfaUfAfUfucaggagascsa		VPusGfsucuCfcUfGfaauaUfuUfugcaascsu		AGUUGCAAAAUAUUCAGGAGACC	
AD-1735545	ascsaau(Cda)GfuAfUfAfcaugccacsasa		VPusUfsgugGfcAfUfguauAfcGfauugusgsa		UCACAAUCGUAUACAUGCCACAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735546	asasuag(Ada)AfaAfGfAfugagcaacsusa		VPusAfsguuGfcUfCfaucuUfuUfcuauusasa		UUAAUAGAAAAGAUGAGCAACUG	
AD-1735547	usasucu(Uda)AfuGfUfUfccauggcusgsa		VPusCfsagcCfaUfGfgaacAfuAfagauasasg		CUUAUCUUAUGUUCCAUGGCUGA	
AD-1735548	csusacg(Uda)GfaAfGfAfgcugcgugsasa		VPusUfscacGfcAfGfcucuUfcAfcguagscsc		GGCUACGUGAAGAGCUGCGUGAG	
AD-1735549	gsasauu(Gda)AfuGfGfCfucuauacgsusa		VPusAfscguAfuAfGfagccAfuCfaauucsusa		UAGAAUUGAUGGCUCUAUACGUG	
AD-1735550	ususcag(Gda)UfaAfUfUfgaagaggcsasa		VPusUfsgccUfcUfUfcaauUfaCfcugaasusc		GAUUCAGGUAAUUGAAGAGGCAG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735551	asasgga(Cda)UfgAfGfUfgaccuuugsusa		VPusAfscaaAfgGfUfcacuCfaGfuccuuscsa		UGAAGGACUGAGUGACCUUUGUU	
AD-1735552	csgsaga(Gda)UfcUfGfAfggaacggcsusa		VPusAfsgccGfuUfCfcucaGfaCfucucgsgsg		CCCGAGAGUCUGAGGAACGGCUA	
AD-1735553	asususcu(Uda)UfgGfGfAfuugggacususa		VPusAfsaguCfcCfAfauccCfaAfagaauscsa		UGAUUCUUUGGGAUUGGGACUUA	
AD-1735554	usascca(Gda)GfuCfAfGfugguuagasasa		VPusUfsucuAfaCfCfacugAfcCfugguasgsc		GCUACCAGGUCAGUGGUUAGAAG	
AD-1735555	asususca(Gda)GfuUfUfGfccauggacsasa		VPusUfsgucCfaUfGfgcaaAfcCfugaausasc		GUAUUCAGGUUUGCCAUGGACAU	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735556	gscsagc(Uda)AfaAfCfUfgguccuggsasa		VPusUfsccaGfgAfCfcaguUfuAfgcugcscsg		CGGCAGCUAAACUGGUCCUGGAG	
AD-1735557	asgsuaa(Uda)GfgCfAfUfagaauggasgsa		VPusCfsuccAfuUfCfuaugCfcAfuuacusasu		AUAGUAAUGGCAUAGAAUGGAGU	
AD-1735558	asasuug(Cda)AfaGfAfAfaauggaccsasa		VPusUfsgguCfcAfUfuuucUfuGfcaauusasu		AUAAUUGCAAGAAAAUGGACCAU	
AD-1735559	csgsgca(Cda)UfgCfGfUfucuggugcsusa		VPusAfsgcaCfcAfGfaacgCfaGfugccgsgsa		UCCGGCACUGCGUUCUGGUGCUG	
AD-1735560	asgsuca(Uda)AfuUfGfAfagaagcccsasa		VPusUfsgggCfuUfCfuucaAfuAfugacususu		AAAGUCAUAUUGAAGAAGCCCAG	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735561	uscsauc(Ada)UfgCfUfGfcgucagcususa		VPusAfsagcUfgAfCfgcagCfaUfgaugasusu		AAUCAUCAUGCUGCGUCAGCUUG	
AD-1735562	asasaug(Ada)UfcGfCfCfucuugguasusa		VPusAfsuacCfaAfGfaggcGfaUfcauuususc		GAAAAUGAUCGCCUCUUGGUAUG	
AD-1735563	asususug(Ada)AfgAfUfAfuaaagagcsasa		VPusUfsgcuCfuUfUfauauCfuUfcaaausgsu		ACAUUUGAAGAUAUAAAGAGCAG	
AD-1735564	gsgsucu(Cda)CfuUfCfAfccagccucsgsa		VPusCfsgagGfcUfGfgugaAfgGfagaccscsa		UGGGUCUCCUUCACCAGCCUCGG	
AD-1735565	gsasaac(Ada)GfaGfAfAfgaaagacasgsa		VPusCfsuguCfuUfUfcuucUfcUfguuucscsu		AGGAAACAGAGAAGAAAGACAGC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735566	ususcua(Gda)UfgGfCfUfacaaaugcscsa		VPusGfsgcaUfuUfGfuagcCfaCfuagaasasu		AUUUCUAGUGGCUACAAAUGCCC	
AD-1735567	gsgsaga(Gda)AfaAfUfCfaggaaggasusa		VPusAfsuccUfuCfCfugauUfuCfucuccscsa		UGGGAGAGAAAUCAGGAAGGAUU	
AD-1735568	asusaua(Gda)UfgAfGfCfccuaaaggsasa		VPusUfsccuUfuAfGfggcuCfaCfuauaususu		AAAUAUAGUGAGCCCUAAAGGAC	
AD-1735569	gscsugc(Cda)UfuUfGfUfccucgcccsusa		VPusAfsgggCfgAfGfgacaAfaGfgcagcscsa		UGGCUGCCUUUGUCCUCGCCCUG	
AD-1735570	gsgscaa(Ada)AfgAfCfCfucaccaagsasa		VPusUfscuuGfgUfGfaggguCfuUfuugccsasu		AUGGCAAAAGACCUCACCAAGAA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735571	ususcag(Cda)AfuCfGfCfcugugccususa		VPusAfsaggCfaCfAfggcgAfuGfcugaasgsa		UCUUCAGCAUCGCCUGUGCCUUC	
AD-1735572	gscsuaa(Ada)UfgAfGfGfcucgcaausasa		VPusUfsauuGfcGfAfgccuCfaUfuuagcsasc		GUGCUAAAUGAGGCUCGCAAUAU	
AD-1735573	csasgcu(Uda)CfgUfCfUfggugggucsusa		VPusAfsgacCfcAfCfcagaCfgAfagcugsgsc		GCCAGCUUCGUCUGGUGGGUCUC	
AD-1735574	asusaug(Gda)UfaUfUfGfgcaugcagsusa		VPusAfscugCfaUfGfccaaUfaCfcauaususc		GAAUAUGGUAUUGGCAUGCAGUU	
AD-1735575	asasacu(Gda)CfaGfGfUfggagaauuscsa		VPusGfsaauUfcUfCfccaccUfgCfaguuusasu		AUAAACUGCAGGUGGAGAAUUCC	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735576	usasugg(Cda)UfgCfCfUfgucuucaasasa		VPusUfsuugAfaGfAfcaggCfaGfccauasasc		GUUAUGGCUGCCUGUCUUCAAAC	
AD-1735577	csusguu(Cda)UfgAfAfAfuagaggacscsa		VPusGfsgucCfuCfUfauuuCfaGfaacagsgsg		CCCUGUUCUGAAAUAGAGGACCC	
AD-1735578	uscsuau(Uda)UfuUfAfAfagccgcugsgsa		VPusCfscagCfgGfCfuuuaAfaAfauagasasa		UUUCUAUUUUUAAAGCCGCUGGU	
AD-1735579	gscsuga(Gda)GfaGfAfAfgcucaggasasa		VPusUfsuccUfgAfGfcuucUfcCfucagcsusg		CAGCUGAGGAGAAGCUCAGGAAC	
AD-1735580	csasagc(Cda)UfuCfCfAfccacaaguscsa		VPusGfsacuUfgUfGfguggAfaGfgcuugsgsa		UCCAAGCCUUCCACCACAAGUCA	

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**
AD-1735581	ususcag(Uda)UfaCfCfAfaaguggccsasa		VPusUfsggcCfaCfUfuuggUfaAfcugaasasu		AUUUCAGUUACCAAAGUGGCCAG	
AD-1735582	csasccu(Gda)CfuUfCfCfucacccggsasa		VPusUfsccgGfgUfGfaggaAfgCfaggugsasg		CUCACCUGCUUCCUCACCCGGAC	
AD-1735583	ususuua(Uda)CfaCfCfCfacauagugsgsa		VPusCfscacUfaUfGfugggUfgAfuaaaasgsa		UCUUUUAUCACCCACAUAGUGGG	
AD-1735584	asgsgag(Ada)CfcGfUfCfguugccuusgsa		VPusCfsaagGfcAfAfcgacGfgUfcuccusgsa		UCAGGAGACCGUCGUUGCCUUGU	
AD-1735585	asusggc(Cda)CfaGfCfAfaaaguucgsasa		VPusUfscgaAfcUfUfuugcUfgGfgccaususu		AAAUGGCCCAGCAAAAGUUCGAG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735586	asgsacg(Cda)CfaAfAfGfccaugcggsusa		VPusAfsccgCfaUfGfgcuuUfgGfcgucuscsg		CGAGACGCCAAAGCCAUGCGGUC	
AD-1735587	csasgcu(Ada)AfuGfCfAfccaccucascsa		VPusGfsugaGfgUfGfgugcAfuUfagcugsasc		GUCAGCUAAUGCACCACCUCACU	
AD-1735588	gsgsaaa(Ada)GfcAfGfAfcggcgaausasa		VPusUfsauuCfgCfCfgucuGfcUfuuuccsusu		AAGGAAAAGCAGACGGCGAAUAU	
AD-1735589	gscsuuu(Gda)CfuGfGfGfuagugagcsusa		VPusAfsgcuCfaCfUfacccAfgCfaaagcsasg		CUGCUUUGCUGGGUAGUGAGCUC	

Tabla 14. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735591	UUCCUUCUUCAUCUUGAUCAA		2880-2900	UUGAUCAAGAUGAAGAAGGAAGU		2878-2900
AD-1735592	CACUCUAAAACUGAUGUUCAA		4621-4641	UUGAACAUCAGUUUUAGAGUGAA		4619-4641
AD-1735593	UCUUCUGUAUCACUGACUCAA		1752-1772	UUGAGUCAGUGAUACAGAAGAUG		1750-1772
AD-1735594	CAGAUCUUCUGACUGAUCCAA		1363-1383	UUGGAUCAGUCAGAAGAUCUGAC		1361-1383
AD-1735595	UGACACAUUUUUCUCCAUAAA		5958-5978	UUUAUGGAGAAAAAUGUGUCAGU		5956-5978
AD-1735596	GGAAACUCAUUUUUACAUAAA		5617-5637	UUUAUGUAAAAAUGAGUUUCCAG		5615-5637

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735597	AUCAGCAACUUAGAAAUUCUA		1966-1986	UAGAAUUUCUAAGUUGCUGAUAA		1964-1986
AD-1735598	CUUAUAUUUCUCUAGAGUACA		5351-5371	UGUACUCUAGAGAAAUAUAAGGA		5349-5371
AD-1735599	AACUCCAAGAAUCUUUUAUCA		3229-3249	UGAUAAAAGAUUCUUGGAGUUUU		3227-3249
AD-1735600	CUUCAAACAUUCCUGCAUUAA		2680-2700	UUAAUGCAGGAAUGUUUGAAGAC		2678-2700
AD-1735601	UCGUUCUUCUCCUCAACUAGA		3206-3226	UCUAGUUGAGGAGAAGAACGAUC		3204-3226
AD-1735602	AAAGAUUAAUCCUCUCACACA		1460-1480	UGUGUGAGAGGAUUAAUCUUUGG		1458-1480

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735603	ACUAACCUCAUCAAAGAUACA		4501-4521	UGUAUCUUUGAUGAGGUUAGUUU		4499-4521
AD-1735604	CACCACUUAUUACUAAUAAAA		5283-5303	UUUUAUUAGUAAUAAGUGGUGGG		5281-5303
AD-1735605	UGGUACUAGAAAUAUUCUUUA		5915-5935	UAAAGAAUAUUUCUAGUACCAGC		5913-5935
AD-1735606	GCUGUCAUUUGUUCACUCUAA		4608-4628	UUAGAGUGAACAAAUGACAGCUA		4606-4628
AD-1735607	ACUCAACAAUUUAUGAACUAA		2421-2441	UUAGUUCAUAAAUUGUUGAGUGG		2419-2441
AD-1735608	AGUAUGACUCAUUAAUAGAAA		2269-2289	UUUCUAUUAAUGAGUCAUACUCU		2267-2289

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735609	CUGCUGAUUUUCUUAAUAAGA		1891-1911	UCUUAUUAAGAAAAUCAGCAGUA		1889-1911
AD-1735610	UAUCUUUAGAUCCACAUCUUA		4587-4607	UAAGAUGUGGAUCUAAAGAUAAC		4585-4607
AD-1735611	CGAGACAUUCCUUAUCACAAA		2466-2486	UUUGUGAUAAGGAAUGUCUCGAU		2464-2486
AD-1735612	UACUGAAUCAGAUUAAUUUCA		5850-5870	UGAAAUUAAUCUGAUUCAGUAAC		5848-5870
AD-1735613	CUUACUUAAAUCCUUCACUGA		3855-3875	UCAGUGAAGGAUUUAAGUAAGGG		3853-3875
AD-1735614	UCGAAAGAAUCAUUCAAACUA		2100-2120	UAGUUUGAAUGAUUCUUUCGAGA		2098-2120

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735615	AAAUGACCUAUCACUACUUAA		4682-4702	UUAAGUAGUGAUAGGUCAUUUCU		4680-4702
AD-1735616	CAAGUCAUUUCCUCUCUACGA		1395-1415	UCGUAGAGAGGAAAUGACUUGUG		1393-1415
AD-1735617	AUGCAGUUUCUUACUUAUCUA		5079-5099	UAGAUAAGUAAGAAACUGCAUGC		5077-5099
AD-1735618	UCAAUGCAAUACACUGUUCAA		4124-4144	UUGAACAGUGUAUUGCAUUGAGC		4122-4144
AD-1735619	UCUAUGUACCUACUGACACAA		5945-5965	UUGUGUCAGUAGGUACAUAGAUA		5943-5965
AD-1735620	UGAAUUCCAGUCUUAUCUUAA		4312-4332	UUAAGAUAAGACUGGAAUUCAAA		4310-4332

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735621	UUGCUGUAAUACCAAAACUAA		4485-4505	UUAGUUUUGGUAUUACAGCAAAU		4483-4505
AD-1735622	GGAUCACUUCUUUCAAAUCAA		1061-1081	UUGAUUUGAAAGAAGUGAUCCAA		1059-1081
AD-1735623	GAACUAGAAAACUAUUCUUAA		3795-3815	UUAAGAAUAGUUUUCUAGUUCCU		3793-3815
AD-1735624	ACAUUUCCAUACUGUCUGUUA		5484-5504	UAACAGACAGUAUGGAAAUGUGA		5482-5504
AD-1735625	UGAUCCUUCACAGUGUCAAUA		5158-5178	UAUUGACACUGUGAAGGAUCAAA		5156-5178
AD-1735626	GAUUUCUGAGAACAAGUAAAA		4729-4749	UUUUACUUGUUCUCAGAAAUCAG		4727-4749

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735627	CCUACUUGUGAAAUACAUUUA		4906-4926	UAAAUGUAUUUCACAAGUAGGGU		4904-4926
AD-1735628	CAACUGGAAUUUUCCAAUUUA		2297-2317	UAAAUUGGAAAAUUCCAGUUGCU		2295-2317
AD-1735629	UCUAAUCCUGAUGAGAGUUAA		2649-2669	UUAACUCUCAUCAGGAUUAGAGC		2647-2669
AD-173563 0	AGCCUCAUUAUCAAAAUUCUA		1288-1308	UAGAAUUUUGAUAAUGAGGCUUA		1286-1308
AD-173563 1	AAUUUCUGAUGCUUUUUACUA		4220-4240	UAGUAAAAAGCAUCAGAAAUUGA		4218-4240
AD-173563 2	UACCAUUAGAUGAAAUCUUAA		5788-5808	UUAAGAUUUCAUCUAAUGGUACA		5786-5808

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735633	CUGUGAAUUCUUCCAACCAUA		1816-1836	UAUGGUUGGAAGAAUUCACAGGA		1814-1836
AD-1735634	CUAAUACUCCAGAUUUUUAUA		1948-1968	UAUAAAAAUCUGGAGUAUUAGGU		1946-1968
AD-1735635	GGACACAUACAUUGAAUAAAA		4550-4570	UUUUAUUCAAUGUAUGUGUCCUU		4548-4570
AD-1735636	UUUGUCAUAAUGCUGCUUUGA		3887-3907	UCAAAGCAGCAUUAUGACAAAGU		3885-3907
AD-1735637	UUCAUCUUUCUGUUAAUUUCA		4637-4657	UGAAAUUAACAGAAAGAUGAACA		4635-4657
AD-1735638	CAGUGAAACCAUUAAUUUUCA		5028-5048	UGAAAAUUAAUGGUUUCACUGUG		5026-5048

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735639	UAACUGCAAGACUGAUUUCUA		4716-4736	UAGAAAUCAGUCUUGCAGUUAGG		4714-4736
AD-1735640	AGAAUUCCUCCUUACCUCAAA		3547-3567	UUUGAGGUAAGGAGGAAUUCUCC		3545-3567
AD-1735641	UAUUACAGAUCUUACUUUGUA		5830-5850	UACAAAGUAAGAUCUGUAAUAUG		5828-5850
AD-1735642	UUAUCUGAAAGAUAUCAAUUA		5111-5131	UAAUUGAUAUCUUUCAGAUAAGC		5109-5131
AD-1735643	AGAUCUGUUCUGGAAAAUCAA		2811-2831	UUGAUUUUCCAGAACAGAUCUGU		2809-2831
AD-1735644	CCCAGAAUACAACUUCCUUCA		2867-2887	UGAAGGAAGUUGUAUUCUGGGCG		2865-2887

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735645	GUUGAUCUUUCAGUGCUAAAA		1323-1343	UUUUAGCACUGAAAGAUCAACUC		1321-1343
AD-1735646	CUAAGCUUUAUUUAUUAGACA		5191-5211	UGUCUAAUAAAUAAAGCUUAGUG		5189-5211
AD-1735647	AGCUUGGAAUCUAUAUCUUUA		2843-2863	UAAAGAUAUAGAUUCCAAGCUGA		2841-2863
AD-1735648	UUAUUAUUUCUGAAGCCUAAA		4699-4719	UUUAGGCUUCAGAAAUAAUAAGU		4697-4719
AD-1735649	CCUUUGUUGUAUUUAACAAAA		4187-4207	UUUUGUUAAAUACAACAAAGGUC		4185-4207
AD-1735650	GCUCUCUAACUAAUCGAUCAA		1852-1872	UUGAUCGAUUAGUUAGAGAGCCA		1850-1872

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735651	AAAGACUACAUGACAGAAAUA		4666-4686	UAUUUCUGUCAUGUAGUCUUUAG		4664-4686
AD-1735652	CAGGAUUCGUAUUUUUAAAGA		4418-4438	UCUUUAAAAAUACGAAUCCUGAG		4416-4438
AD-1735653	CCUUGCUAAGUAAUUGACAUA		5659-5679	UAUGUCAAUUACUUAGCAAGGGU		5657-5679
AD-1735654	CCUAUGCACUUUCACAGGAAA		3778-3798	UUUCCUGUGAAAGUGCAUAGGAG		3776-3798
AD-1735655	AUGCUGAAAUAUGUUUCAACA		2019-2039	UGUUGAAACAUAUUUCAGCAUUU		2017-2039
AD-1735656	CCUUUUAAUUCAAAUCUACUA		1710-1730	UAGUAGAUUUGAAUUAAAAGGCC		1708-1730

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735657	ACUGGACUUAUUGGAUUUAAA		5577-5597	UUUAAAUCCAAUAAGUCCAGUAU		5575-5597
AD-1735658	CAUCUGAAUCAGAUGGUACAA		2038-2058	UUGUACCAUCUGAUUCAGAUGUU		2036-2058
AD-1735659	AAUUCUGAUAGCAAUCUGUGA		1980-2000	UCACAGAUUGCUAUCAGAAUUUC		1978-2000
AD-1735660	UCAAGUCAAGGAUGCUAUCUA		1683-1703	UAGAUAGCAUCCUUGACUUGAAA		1681-1703
AD-1735661	UCACUGAAAACCACAAGAUAA		3466-3486	UUAUCUUGUGGUUUUCAGUGAGG		3464-3486
AD-1735662	ACCUGUUGAACAGUCUUCAAA		1616-1636	UUUGAAGACUGUUCAACAGGUAG		1614-1636

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735663	UCAAGUGACAUAUUUCAGUUA		3957-3977	UAACUGAAAUAUGUCACUUGAGU		3955-3977
AD-1735664	UCAGGAACUUCAGGAUUGCUA		1596-1616	UAGCAAUCCUGAAGUUCCUGAGC		1594-1616
AD-1735665	ACGGAGUAUUAGUAGCUUAAA		1412-1432	UUUAAGCUACUAAUACUCCGUAG		1410-1432
AD-1735666	AUUGUCAAUGAAUUUUAUGAA		3135-3155	UUCAUAAAAUUCAUUGACAAUGC		3133-3155
AD-1735667	GAACAGCAAACAAAUAUUGAA		2214-2234	UUCAAUAUUUGUUUGCUGUUCAC		2212-2234
AD-1735668	UGAACUAUUUUCGUGCAUUAA		2434-2454	UUAAUGCACGAAAAUAGUUCAUA		2432-2454

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735669	ACUGGAAUACUUAUUUUUCAA		4751-4771	UUGAAAAAUAAGUAUUCCAGUUC		4749-4771
AD-1735670	UUAUCUUGCAGAGAUCUCUGA		1918-1938	UCAGAGAUCUCUGCAAGAUAACG		1916-1938
AD-1735671	GAAGUGUUAGAAUUUUUGAUA		5142-5162	UAUCAAAAAUUCUAACACUUCCA		5140-5162
AD-1735672	UCAAUUUAAGAUCUCUGGAAA		5125-5145	UUUCCAGAGAUCUUAAAUUGAUA		5123-5145
AD-1735673	UGGACCAUAUUUACAAUGUUA		4856-4876	UAACAUUGUAAAUAUGGUCCAUU		4854-4876
AD-1735674	UAGUCAUUGAAGCAAUCCUUA		2926-2946	UAAGGAUUGCUUCAAUGACUAAA		2924-2946

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735675	AGCUGUUUAGGUUUAACAAUA		4353-4373	UAUUGUUAAACCUAAACAGCUUU		4351-4373
AD-1735676	CAAGGCAAAUGAUGUAAAUAA		2993-3013	UUAUUUACAUCAUUUGCCUUGGC		2991-3013
AD-1735677	AUCCAAUUACUACUGGAAACA		5603-5623	UGUUUCCAGUAGUAAUUGGAUUU		5601-5623
AD-1735678	ACUUACAAUAUAUAUCCUA		5328-5348	UAGGAUAUAUAUAUUGUAAGUGC		5326-5348
AD-1735679	AUGCAGUUUGGUAUCUGACAA		2512-2532	UUGUCAGAUACCAAACUGCAUGU		2510-2532
AD-1735680	CCUUAUUUCAAGACACUGGUA		2377-2397	UACCAGUGUCUUGAAAUAAGGUA		2375-2397

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735681	GAAGGGAUUUAUUCUUUAGUA		4373-4393	UACUAAAGAAUAAAUCCCUUCAU		4371-4393
AD-1735682	AUCCUUGCUACGGAUCUUAAA		2940-2960	UUUAAGAUCCGUAGCAAGGAUUG		2938-2960
AD-1735683	ACUGACUAUCCCGAAGCAAAA		1727-1747	UUUUGCUUCGGGAUAGUCAGUAG		1725-1747
AD-1735684	UGUAUUUCUGCUAUUAUUUCA		5390-5410	UGAAAUAAUAGCAGAAAUACACU		5388-5410
AD-1735685	UGUAACAAUAACUAGCCUAAA		5680-5700	UUUAGGCUAGUUAUUGUUACAUA		5678-5700
AD-1735686	GUUGUUUUUACUCUAGCUCAA		4400-4420	UUGAGCUAGAGUAAAAACAACAA		4398-4420

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735687	CAGGCAGUUUUAUACAAUGAA		2790-2810	UUCAUUGUAUAAAACUGCCUGAG		2788-2810
AD-1735688	AGGAUUCUCAGUCAGGUUAUA		2352-2372	UAUAACCUGACUGAGAAUCCUUC		2350-2372
AD-1735689	AUUUUCCAUCAUGUUUAAGUA		5371-5391	UACUUAAACAUGAUGGAAAAUGU		5369-5391
AD-1735690	UGCCACUUUUGUUACCAUUGA		5238-5258	UCAAUGGUAACAAAAGUGGCAGC		5236-5258
AD-1735691	ACUUGCUAGUGUGUGGAUAUA		4882-4902	UAUAUCCACACACUAGCAAGUUU		4880-4902
AD-1735692	AAUCUUACUUGAGAAAUUGCA		5801-5821	UGCAAUUUCUCAAGUAAGAUUUC		5799-5821

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735693	AGUUCGAGACUUGCAUUUGAA		3101-3121	UUCAAAUGCAAGUCUCGAACUUU		3099-3121
AD-1735694	CCAUAGAAUUUCCUGAUACUA		1873-1893	UAGUAUCAGGAAAUUCUAUGGGU		1871-1893
AD-1735695	AGGUAAUUCCUUUAGAAUAUA		5050-5070	UAUAUUCUAAAGGAAUUACCUUG		5048-5070
AD-1735696	CUUAUGGAAACUCAACAAGAA		2118-2138	UUCUUGUUGAGUUUCCAUAAGUU		2116-2138
AD-1735697	AAGCAGCAUUUUAAAUUACGA		5554-5574	UCGUAAUUUAAAAUGCUGCUUUU		5552-5574
AD-1735698	UGACUCUCAACUGACCAUUCA		3699-3719	UGAAUGGUCAGUUGAGAGUCAGC		3697-3719

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735699	AGGUUUAUCCAUGAAGGACUA		4161-4181	UAGUCCUUCAUGGAUAAACCUAG		4159-4181
AD-1735700	ACCAAGAAUUUGGCAUUUCAA		1666-1686	UUGAAAUGCCAAAUUCUUGGUGA		1664-1686
AD-1735701	UAUCUAGAAUAUUUGGCUUAA		5094-5114	UUAAGCCAAAUAUUCUAGAUAAG		5092-5114
AD-1735702	CUCCUGCAGAAUACAUACAAA		5412-5432	UUUGUAUGUAUUCUGCAGGAGAG		5410-5432
AD-1735703	UCACACCAUUUCCUGGAUUUA		1474-1494	UAAAUCCAGGAAAUGGUGUGAGA		1472-1494
AD-1735704	AUGUGGAAUUCAAGCGCUUUA		2899-2919	UAAAGCGCUUGAAUUCCACAUGA		2897-2919

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735705	AUUGUGUAUUAUCUACUAUGA		4240-4260	UCAUAGUAGAUAAUACACAAUAG		4238-4260
AD-1735706	AAUGGAGUAAUGAAAAUGAUA		3025-3045	UAUCAUUUUCAUUACUCCAUUCU		3023-3045
AD-1735707	ACUGGUUUAUUGGAAAUAUUA		2391-2411	UAAUAUUUCCAAUAAACCAGUGU		2389-2411
AD-1735708	CAAGUGUAUGUGUAUAAAGUA		5429-5449	UACUUUAUACACAUACACUUGUA		5427-5449
AD-1735709	UACAAGCAUGCAUAUUGAGAA		5457-5477	UUCUCAAUAUGCAUGCUUGUACA		5455-5477
AD-1735710	UGUGUCUUUUAUGUCUUUGAA		4036-4056	UUCAAAGACAUAAAAGACACACU		4034-4056

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735711	AUUUUCUCGCAGAAUUCAAUA		2971-2991	UAUUGAAUUCUGCGAGAAAAUCA		2969-2991
AD-1735712	UAGCGACAGUUUGAGUAAAAA		3609-3629	UUUUUACUCAAACUGUCGCUAUU		3607-3629
AD-1735713	CUGGUGUAUGAAUACUUUGUA		3872-3892	UACAAAGUAUUCAUACACCAGUG		3870-3892
AD-1735714	GUGAUAAGUGGCUAACAGAAA		2182-2202	UUUCUGUUAGCCACUUAUCACCU		2180-2202
AD-1735715	GUAGGCUAAUAUUUUCUAUUA		4962-4982	UAAUAGAAAAUAUUAGCCUACCA		4960-4982
AD-1735716	CCUCUUCAUCCUCGACUGUCA		1089-1109	UGACAGUCGAGGAUGAAGAGGCG		1087-1109

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735717	AAUUGCCAUAAGCCAUAUUAA		5815-5835	UUAAUAUGGCUUAUGGCAAUUUC		5813-5835
AD-1735718	GCGAAUAUUUUGUCAGCUAAA		3437-3457	UUUAGCUGACAAAAUAUUCGCCG		3435-3457
AD-1735719	AUCCAGUGUUGCCUUUCUGAA		4093-4113	UUCAGAAAGGCAACACUGGAUUC		4091-4113
AD-1735720	AAAGUCUAUGCCUGUCUAAAA		4068-4088	UUUUAGACAGGCAUAGACUUUUC		4066-4088
AD-1735721	GGACAUCAGAAGUUUGAAUUA		4298-4318	UAAUUCAAACUUCUGAUGUCCAU		4296-4318
AD-1735722	GGCGAAUUGCUUAUAUUUCUA		2617-2637	UAGAAAUAUAAGCAAUUCGCCCA		2615-2637

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735723	CACACUAUGUGUAAACCAGUA		5261-5281	UACUGGUUUACACAUAGUGUGUG		5259-5281
AD-1735724	CAGGUGAAGAAGAAAACAUUA		2077-2097	UAAUGUUUUCUUCUUCACCUGAU		2075-2097
AD-1735725	GUGAGCUCUUAUUUUUCACUA		3914-3934	UAGUGAAAAAUAAGAGCUCACUA		3912-3934
AD-1735726	AAAGCUGAUGGGAAUAAACUA		3519-3539	UAGUUUAUUCCCAUCAGCUUUAC		3517-3539
AD-1735727	GUGUCGUUAGGAGAAACUGCA		1164-1184	UGCAGUUUCUCCUAACGACACGC		1162-1184
AD-1735728	GGGACUUAAAACAAUGGUAUA		1267-1287	UAUACCAUUGUUUUAAGUCCCAA		1265-1287

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735729	CUGAUGGUAGAAUUAACCAUA		2596-2616	UAUGGUUAAUUCUACCAUCAGAA		2594-2616
AD-1735730	ACUAUGUGUGUUUUAUUUCUA		4254-4274	UAGAAAUAAAACACACAUAGUAG		4252-4274
AD-1735731	CUGAUAAUUUAUAUUUGCACA		5310-5330	UGUGCAAAUAUAAAUUAUCAGUC		5308-5330
AD-1735732	GUCCUUAAAUUAUUUAACCCA		5641-5661	UGGGUUAAAUAAUUUAAGGACUA		5639-5661
AD-1735733	CGCAAUAUGGUGUCAGAUCUA		1350-1370	UAGAUCUGACACCAUAUUGCGAG		1348-1370
AD-1735734	UUCGAAGAGCUGCUCUAAUCA		2636-2656	UGAUUAGAGCAGCUCUUCGAAGA		2634-2656

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735735	UUUCUGCUGAGAGUAUUCAGA		4269-4289	UCUGAAUACUCUCAGCAGAAAUA		4267-4289
AD-1735736	UUGAACAGGAAGUAUCACUGA		2230-2250	UCAGUGAUACUUCCUGUUCAAUA		2228-2250
AD-1735737	UGCCUUGUAUUUCCAGAGAAA		1228-1248	UUUCUCUGGAAAUACAAGGCAAC		1226-1248
AD-1735738	GUUACUAUGGCAGUUGCAAAA		1189-1209	UUUUGCAACUGCCAUAGUAACUG		1187-1209
AD-1735739	AUGGCUGAAUUUUAAAGCUGA		4338-4358	UCAGCUUUAAAAUUCAGCCAUGG		4336-4358
AD-1735740	GUCCAUUCAUGGAUCGUUCUA		3193-3213	UAGAACGAUCCAUGAAUGGACUG		3191-3213

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735741	UGUGUAACUCCUAUGAUGCUA		3268-3288	UAGCAUCAUAGGAGUUACACAGG		3266-3288
AD-1735742	UGGCAGUUUCCCACUCCUAUA		3763-3783	UAUAGGAGUGGGAAACUGCCAGC		3761-3783
AD-1735743	CCUCAAGCAGAUGAGAUUCAA		3561-3581	UUGAAUCUCAUCUGCUUGAGGUA		3559-3581
AD-1735744	AUGUUGUUUUCUCAAAAGCAA		5539-5559	UUGCUUUUGAGAAAACAACAUAA		5537-5559
AD-1735745	GAGGGAUUUCUGCUCAAUGCA		4111-4131	UGCAUUGAGCAGAAAUCCCUCAG		4109-4131
AD-1735746	GCCUUCUUCUUCCUCACCUGA		654-674	UCAGGUGAGGAAGAAGAAGGCAC		652-674

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735747	UUGAGAUUGAAUCACAUUUCA		5471-5491	UGAAAUGUGAUUCAAUCUCAAUA		5469-5491
AD-1735748	CUGUUCAGUGCUAUUCUCCCA		4137-4157	UGGGAGAAUAGCACUGAACAGUG		4135-4157
AD-1735749	CCUGGCUUACAGCAGAUCCAA		2544-2564	UUGGAUCUGCUGUAAGCCAGGAA		2542-2564
AD-1735750	GACAGCAGAAAAUUAUUUCAA		2157-2177	UUGAAAUAAUUUUCUGCUGUCUU		2155-2177
AD-1735751	UUGGGUUUCUUUAGUUUAUGA		5522-5542	UCAUAAACUAAAGAAACCCAAUA		5520-5542
AD-1735752	CACCAUGUAGGUCUCAGAAGA		1770-1790	UCUUCUGAGACCUACAUGGUGAG		1768-1790

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735753	GUUGUGGAACAGGAAAUGAAA		2569-2589	UUUCAUUUCCUGUUCCACAACCA		2567-2589
AD-1735754	GGAGAACAUAUCAUAUUUUGA		4988-5008	UCAAAAUAUGAUAUGUUCUCCAA		4986-5008
AD-1735755	CAGCCAAAAUGAUGGCAAAAA		4940-4960	UUUUUGCCAUCAUUUUGGCUGCU		4938-4960
AD-1735756	CCAAUUUUUGAACUUGUAGAA		2310-2330	UUCUACAAGUUCAAAAAUUGGAA		2308-2330
AD-1735757	AUAGGAAUAGUUUGCCAACUA		1558-1578	UAGUUGGCAAACUAUUCCUAUUU		1556-1578
AD-1735758	UUUGAAUGUUUUGGAGAAAAA		4051-4071	UUUUUCUCCAAAACAUUCAAAGA		4049-4071

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735759	GUCAAUAUUUAAUGAAUCACA		5172-5192	UGUGAUUCAUUAAAUAUUGACAC		5170-5192
AD-1735760	UGAGAAUAUAUUAAAUGCACA		5764-5784	UGUGCAUUUAAUAUAUUCUCACA		5762-5784
AD-1735761	UAACAAGGGACUAAAUAGGAA		1544-1564	UUCCUAUUUAGUCCCUUGUUAAG		1542-1564
AD-1735762	GGCUUCUUCUUCCACCUCUGA		408-428	UCAGAGGUGGAAGAAGAAGCCGC		406-428
AD-1735763	UUGGAACAUGUGGUUAUCUUA		4573-4593	UAAGAUAACCACAUGUUCCAAUU		4571-4593
AD-1735764	CAGAGAACAGAUGAUUCUUUA		1241-1261	UAAAGAAUCAUCUGUUCUCUGGA		1239-1261

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_000922, 4
AD-1735765	CUGUUAUUUUAUUGGGUUUUA		5499-5519	UAAAACCCAAUAAAAUAACAGAC		5497-5519
AD-1735766	AUGAAGAAGCAAAUCUUGGUA		3163-3183	UACCAAGAUUUGCUUCUUCAUCU		3161-3183
AD-1735767	UUUGGAAUCAUGCAAUUUUGA		5004-5024	UCAAAAUUGCAUGAUUCCAAAAU		5002-5024
AD-1735768	CAAUGUUUUGUAAACUUGCUA		4869-4889	UAGCAAGUUUACAAAACAUUGUA		4867-4889
AD-1735769	GGAUCGUAAUAAUGGCAAAAA		1640-1660	UUUUUGCCAUUAUUACGAUCCCA		1638-1660
AD-1735770	GUGCUUUCUCAGGUUCCUGUA		1435-1455	UACAGGAACCUGAGAAAGCACCC		1433-1455

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735771	AUGAUACUGAAAGUGGUGAUA		3331-3351	UAUCACCACUUUCAGUAUCAUUA		3329-3351
AD-1735772	UCACUGGACCUGAUUUUAGUA		2244-2264	UACUAAAAUCAGGUCCAGUGAUA		2242-2264
AD-1735773	GAACUUUUUGCUUUUAUGAAA		3991-4011	UUUCAUAAAAGCAAAAAGUUCCU		3989-4011
AD-1735774	GAACACAGCACAGAUUUGUUA		4451-4471	UAACAAAUCUGUGCUGUGUUCAU		4449-4471
AD-1735775	AUAUGGAAGGAAAUCGUAGAA		3483-3503	UUCUACGAUUUCCUUCCAUAUCU		3481-3503
AD-1735776	GCUAUCUAAAUGGGCCUUUUA		1696-1716	UAAAAGGCCCAUUUAGAUAGCAU		1694-1716

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735777	CAAAACCACCAAGAAGGAAAA		3409-3429	UUUUCCUUCUUGGUGGUUUUGGA		3407-3429
AD-1735778	CCACAGAUGUGCUACAUGCAA		2497-2517	UUGCAUGUAGCACAUCUGUGGCA		2495-2517
AD-1735779	AAAGUCAUACAUGUACAAGCA		5444-5464	UGCUUGUACAUGUAUGACUUUAU		5442-5464
AD-1735780	UAGAAGCAGAAGAGGAUAAUA		3313-3333	UAUUAUCCUCUUCUGCUUCUAAC		3311-3333
AD-1735781	CGUGUGUUCGCACAGCUUGAA		611-631	UUCAAGCUGUGCGAACACACGCU		609-631
AD-1735782	GCUGGUGUUUUGUCCAGUCUA		1791-1811	UAGACUGGACAAAACACCAGCUC		1789-1811

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735783	AUGGAAAACAAUCUAAAUCCA		3390-3410	UGGAUUUAGAUUGUUUUCCAUUU		3388-3410
AD-1735784	CAUUAGAAAAUGGCUAUCGAA		2449-2469	UUCGAUAGCCAUUUUCUAAUGCA		2447-2469
AD-1735785	AUGGACAGAAGGCAUUGUCAA		3122-3142	UUGACAAUGCCUUCUGUCCAUUU		3120-3142
AD-1735786	CAGAUUGCUGCAGUGGAAAAA		2056-2076	UUUUUCCACUGCAGCAAUCUGUA		2054-2076
AD-1735787	AGGUGGAAAUGGAGUUGAUCA		1310-1330	UGAUCAACUCCAUUUCCACCUCC		1308-1330
AD-1735788	CUGGGCAAUGCACCUAAUACA		1935-1955	UGUAUUAGGUGCAUUGCCCAGAG		1933-1955

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735789	AUUUCCCUCUGCCUAAAGACA		4652-4672	UGUCUUUAGGCAGAGGGAAAUUA		4650-4672
AD-1735790	CGCUUCUGCAACGUGGAGCUA		429-449	UAGCUCCACGUUGCAGAAGCGGC		427-449
AD-1735791	AGAUUCAUAUUGUAUUUCCCA		4014-4034	UGGGAAAUACAAUAUGAAUCUAU		4012-4034
AD-1735792	AGGACAAAUGCAUUUCUAGUA		2754-2774	UACUAGAAAUGCAUUUGUCCUCC		2752-2774
AD-1735793	UUAGACGUGUUGAGUGAGUGA		5205-5225	UCACUCACUCAACACGUCUAAUA		5203-5225
AD-1735794	CUGUGGACAUCAAAUGCUGAA		2006-2026	UUCAGCAUUUGAUGUCCACAGCU		2004-2026

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735795	AGGCCUUAAUACUGUGAGAGA		3729-3749	UCUCUCACAGUAUUAAGGCCUGU		3727-3749
AD-1735796	AGAAAUCAUUGCCUAGUGUUA		3672-3692	UAACACUAGGCAAUGAUUUCUGC		3670-3692
AD-1735797	UGAGUGCUGAGUUCCUUGCUA		5219-5239	UAGCAAGGAACUCAGCACUCACU		5217-5239
AD-1735798	GCCAUGCAUGAUUAUGAUCAA		2727-2747	UUGAUCAUAAUCAUGCAUGGCAG		2725-2747
AD-1735799	UGCUGCUGGUUUGCUACCAGA		3284-3304	UCUGGUAGCAAACCAGCAGCAUC		3282-3304
AD-1735800	CAGAUGAAGAGGAAUAGCGAA		3595-3615	UUCGCUAUUCCUCUUCAUCUGCC		3593-3615

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735801	AUCCAGGUGCAUCAAUUUCUA		4207-4227	UAGAAAUUGAUGCACCUGGAUUU		4205-4227
AD-1735802	AAUAAGCCAAGCGUUAUCUUA		1905-1925	UAAGAUAACGCUUGGCUUAUUAA		1903-1925
AD-1735803	GAGAGGAUCCUUGCUCUGCUA		3744-3764	UAGCAGAGCAAGGAUCCUCUCAC		3742-3764
AD-1735804	AUGAUGAAGACGGUGAAGAAA		3349-3369	UUUCUUCACCGUCUUCAUCAUCA		3347-3369
AD-1735805	UCGUAAGUGUAAGAAAGAAUA		5743-5763	UAUUCUUUCUUACACUUACGAAU		5741-5763
AD-1735806	AUCUGUGUAACAGCUGUGGAA		1993-2013	UUCCACAGCUGUUACACAGAUUG		1991-2013

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735807	AUUUAAAAUUCCCACUCAACA		2408-2428	UGUUGAGUGGGAAUUUUAAAUAU		2406-2428
AD-1735808	GACCAGUGUCUACUGGCUCUA		1837-1857	UAGAGCCAGUAGACACUGGUCCA		1835-1857
AD-1735809	CGCUUUCGUUUUUUAGUCAUA		2913-2933	UAUGACUAAAAAACGAAAGCGCU		2911-2933
AD-1735810	UCCGUGUUGACCCAUGUUGCA		3829-3849	UGCAACAUGGGUCAACACGGAUG		3827-3849
AD-1735811	AUACAGAAGAUGAAGAAAUGA		3373-3393	UCAUUUCUUCAUCUUCUGUAUCU		3371-3393
AD-1735812	UCUCCCGAGCUGAAACUUAAA		5719-5739	UUUAAGUUUCAGCUCGGGAGAGA		5717-5739

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735813	UGCAUCAAACUGGCAGAUAUA		3066-3086	UAUAUCUGCCAGUUUGAUGCACA		3064-3086
AD-1735814	UUGCAAAAUAUUCAGGAGACA		1202-1222	UGUCUCCUGAAUAUUUUGCAACU		1200-1222
AD-1735815	ACAAUCGUAUACAUGCCACAA		2482-2502	UUGUGGCAUGUAUACGAUUGUGA		2480-2502
AD-1735816	AAUAGAAAAGAUGAGCAACUA		2282-2302	UAGUUGCUCAUCUUUUCUAUUAA		2280-2302
AD-1735817	UAUCUUAUGUUCCAUGGCUGA		4325-4345	UCAGCCAUGGAACAUAAGAUAAG		4323-4345
AD-1735818	CUACGUGAAGAGCUGCGUGAA		362-382	UUCACGCAGCUCUUCACGUAGCC		360-382

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735819	GAAUUGAUGGCUCUAUACGUA		2700-2720	UACGUAUAGAGCCAUCAAUUCUA		2698-2720
AD-1735820	UUCAGGUAAUUGAAGAGGCAA		3577-3597	UUGCCUCUUCAAUUACCUGAAUC		3575-3597
AD-1735821	AAGGACUGAGUGACCUUUGUA		4174-4194	UACAAAGGUCACUCAGUCCUUCA		4172-4194
AD-1735822	CGAGAGUCUGAGGAACGGCUA		344-364	UAGCCGUUCCUCAGACUCUCGGG		342-364
AD-1735823	AUUCUUUGGGAUUGGGACUUA		1254-1274	UAAGUCCCAAUCCCAAAGAAUCA		1252-1274
AD-1735824	UACCAGGUCAGUGGUUAGAAA		3298-3318	UUUCUAACCACUGACCUGGUAGC		3296-3318

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735825	AUUCAGGUUUGCCAUGGACAA		4283-4303	UUGUCCAUGGCAAACCUGAAUAC		4281-4303
AD-1735826	GCAGCUAAACUGGUCCUGGAA		34-54	UUCCAGGACCAGUUUAGCUGCCG		32-54
AD-1735827	AGUAAUGGCAUAGAAUGGAGA		3012-3032	UCUCCAUUCUAUGCCAUUACUAU		3010-3032
AD-1735828	AAUUGCAAGAAAAUGGACCAA		4843-4863	UUGGUCCAUUUUCUUGCAAUUAU		4841-4863
AD-1735829	CGGCACUGCGUUCUGGUGCUA		921-941	UAGCACCAGAACGCAGUGCCGGA		919-941
AD-1735830	AGUCAUAUUGAAGAAGCCCAA		3633-3653	UUGGGCUUCUUCAAUAUGACUUU		3631-3653

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735831	UCAUCAUGCUGCGUCAGCUUA		2828-2848	UAAGCUGACGCAGCAUGAUGAUU		2826-2848
AD-1735832	AAAUGAUCGCCUCUUGGUAUA		3038-3058	UAUACCAAGAGGCGAUCAUUUUC		3036-3058
AD-1735833	AUUUGAAGAUAUAAAGAGCAA		4922-4942	UUGCUCUUUAUAUCUUCAAAUGU		4920-4942
AD-1735834	GGUCUCCUUCACCAGCCUCGA		965-985	UCGAGGCUGGUGAAGGAGACCCA		963-985
AD-1735835	GAAACAGAGAAGAAAGACAGA		2142-2162	UCUGUCUUUCUUCUCUGUUUCCU		2140-2162
AD-1735836	UUCUAGUGGCUACAAAUGCCA		2767-2787	UGGCAUUUGUAGCCACUAGAAAU		2765-2787

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735837	GGAGAGAAAUCAGGAAGGAUA		2337-2357	UAUCCUUCCUGAUUUCUCUCCCA		2335-2357
AD-1735838	AUAUAGUGAGCCCUAAAGGAA		4533-4553	UUCCUUUAGGGCUCACUAUAUUU		4531-4553
AD-1735839	GCUGCCUUUGUCCUCGCCCUA		528-548	UAGGGCGAGGACAAAGGCAGCCA		526-548
AD-1735840	GGCAAAAGACCUCACCAAGAA		1653-1673	UUCUUGGUGAGGUCUUUUGCCAU		1651-1673
AD-1735841	UUCAGCAUCGCCUGUGCCUUA		639-659	UAAGGCACAGGCGAUGCUGAAGA		637-659
AD-1735842	GCUAAAUGAGGCUCGCAAUAA		1337-1357	UUAUUGCGAGCCUCAUUUAGCAC		1335-1357

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735843	CAGCUUCGUCUGGUGGGUCUA		950-970	UAGACCCACCAGACGAAGCUGGC		948-970
AD-1735844	AUAUGGUAUUGGCAUGCAGUA		5066-5086	UACUGCAUGCCAAUACCAUAUUC		5064-5086
AD-1735845	AAACUGCAGGUGGAGAAUUCA		3534-3554	UGAAUUCUCCACCUGCAGUUUAU		3532-3554
AD-1735846	UAUGGCUGCCUGUCUUCAAAA		2667-2687	UUUUGAAGACAGGCAGCCAUAAC		2665-2687
AD-1735847	CUGUUCUGAAAUAGAGGACCA		1499-1519	UGGUCCUCUAUUUCAGAACAGGG		1497-1519
AD-1735848	UCUAUUUUUAAAGCCGCUGGA		5898-5918	UCCAGCGGCUUUAAAAAUAGAAA		5896-5918

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735849	GCUGAGGAGAAGCUCAGGAAA		1583-1603	UUUCCUGAGCUUCUCCUCAGCUG		1581-1603
AD-1735850	CAAGCCUUCCACCACAAGUCA		1381-1401	UGACUUGUGGUGGAAGGCUUGGA		1379-1401
AD-1735851	UUCAGUUACCAAAGUGGCCAA		3970-3990	UUGGCCACUUUGGUAACUGAAAU		3968-3990
AD-1735852	CACCUGCUUCCUCACCCGGAA		668-688	UUCCGGGUGAGGAAGCAGGUGAG		666-688
AD-1735853	UUUUAUCACCCACAUAGUGGA		3242-3262	UCCACUAUGUGGGUGAUAAAAGA		3240-3262
AD-1735854	AGGAGACCGUCGUUGCCUUGA		1215-1235	UCAAGGCAACGACGGUCUCCUGA		1213-1235

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_000922, 4**
AD-1735855	AUGGCCCAGCAAAAGUUCGAA		3088-3108	UUCGAACUUUUGCUGGGCCAUUU		3086-3108
AD-1735856	AGACGCCAAAGCCAUGCGGUA		290-310	UACCGCAUGGCUUUGGCGUCUCG		288-310
AD-1735857	CAGCUAAUGCACCACCUCACA		3450-3470	UGUGAGGUGGUGCAUUAGCUGAC		3448-3470
AD-1735858	GGAAAAGCAGACGGCGAAUAA		3424-3444	UUAUUCGCCGUCUGCUUUUCCUU		3422-3444
AD-1735859	GCUUUGCUGGGUAGUGAGCUA		3901-3921	UAGCUCACUACCCAGCAAAGCAG		3899-3921
AD-1735860	AAAUGAAACAGAUUCUGAUGA		2582-2602	UCAUCAGAAUCUGUUUCAUUUCC		2580-2602

Tabla 15. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de PDE3B que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735591	ususccuuCfuUfCfAfucuugaucsasa		VPusUfsgauCfaAfGfaugaAfgAfaggaasgsu		ACUUCCUUCUUCAUCUUGAUCAU	
AD-1735592	csascucuAfaAfAfCfugauguucsasa		VPusUfsgaaCfaUfCfaguuUfuAfgagugsasa		UUCACUCUAAAACUGAUGUUCAU	
AD-1735593	uscsuucuGfuAfUfCfacugacucsasa		VPusUfsgagUfcAfGfugauAfcAfgaagasusg		CAUCUUCUGUAUCACUGACUCAC	
AD-1735594	csasgaucUfuCfUfGfacugauccsasa		VPusUfsggaUfcAfGfucagAfaGfaucugsasc		GUCAGAUCUUCUGACUGAUCCAA	
AD-1735595	usgsacacAfuUfUfUfucuccauasasa		VPusUfsuauGfgAfGfaaaaAfuGfugucasgsu		ACUGACACAUUUUUCUCCAUAAA	
AD-1735596	gsgsaaacUfcAfUfUfuuuacauasasa		VPusUfsuauGfuAfAfaauGfaGfuuuccsasg		CUGGAAACUCAUUUUUACAUAAU	
AD-1735597	asuscagcAfaCfUfUfagaaauucsusa		VPusAfsgaaUfuUfCfuaagUfuGfcugausasa		UUAUCAGCAACUUAGAAAUUCUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735598	csusuauaUfuUfCfUfcuagaguascsa		VPusGfsuacUfcUfAfgagaAfaUfauaagsgsa		UCCUUAUAUUUCUCUAGAGUACA	
AD-1735599	asascuccAfaGfAfAfucuuuuauscsa		VPusGfsauaAfaAfGfauucUfuGfgaguususu		AAAACUCCAAGAAUCUUUUAUCA	
AD-1735600	csusucaaAfcAfUfUfccugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfGfgaauGfuUfugaagsasc		GUCUUCAAACAUUCCUGCAUUAG	
AD-1735601	uscsguucUfuCfUfCfcucaacuasgsa		VPusCfsuagUfuGfAfggagAfaGfaacgasusc		GAUCGUUCUUCUCCUCAACUAGC	
AD-1735602	asasagauUfaAfUfCfcucucacascsa		VPusGfsuguGfaGfAfggauUfaAfucuuusgsg		CCAAAGAUUAAUCCUCUCACACC	
AD-1735603	ascsuaacCfuCfAfUfcaaagauascsa		VPusGfsuauCfuUfUfgaugAfgGfuuagususu		AAACUAACCUCAUCAAAGAUACA	
AD-1735604	csasccacUfuAfUfUfacuaauaasasa		VPusUfsuuaUfuAfGfuaauAfaGfuggugsgsg		CCCACCACUUAUUACUAAUAAAA	
AD-1735605	usgsguacUfaGfAfAfauauucuususa		VPusAfsaagAfaUfAfuucUfaGfuaccasgsc		GCUGGUACUAGAAAUAUUCUUUU	
AD-1735606	gscsugucAfuUfUfGfuucacucusasa		VPusUfsagaGfuGfAfacaaAfuGfacagcsusa		UAGCUGUCAUUUGUUCACUCUAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735607	ascsucaaCfaAfUfUfuaugaacusasa		VPusUfsaguUfcAfUfaaauUfgUfugagusgsg		CCACUCAACAAUUUAUGAACUAU	
AD-1735608	asgsuaugAfcUfCfAfuuaauagasasa		VPusUfsucuAfuUfAfaugaGfuCfauacuscsu		AGAGUAUGACUCAUUAAUAGAAA	
AD-1735609	csusgcugAfuUfUfUfcuuaauaasgsa		VPusCfsuuaUfuAfAfgaaaAfuCfagcagsusa		UACUGCUGAUUUUCUUAAUAAGC	
AD-1735610	usasucuuUfaGfAfUfccacaucususa		VPusAfsagaUfgUfGfgaucUfaAfagauasasc		GUUAUCUUUAGAUCCACAUCUUA	
AD-1735611	csgsagacAfuUfCfCfuuaucacasasa		VPusUfsuguGfaUfAfaggaAfuGfucucgsasu		AUCGAGACAUUCCUUAUCACAAU	
AD-1735612	usascugaAfuCfAfGfauuaauuuscsa		VPusGfsaaaUfuAfAfucugAfuUfcaguasasc		GUUACUGAAUCAGAUUAAUUUCU	
AD-1735613	csusuacuUfaAfAfUfccuucacusgsa		VPusCfsaguGfaAfGfgauuUfaAfguaagsgsg		CCCUUACUUAAAUCCUUCACUGG	
AD-1735614	uscsgaaaGfaAfUfCfauucaaacsusa		VPusAfsguuUfgAfAfugauUfcUfuucgasgsa		UCUCGAAAGAAUCAUUCAAACUU	
AD-1735615	asasaugaCfcUfAfUfcacuacuusasa		VPusUfsaagUfaGfUfgauaGfgUfcauuuscsu		AGAAAUGACCUAUCACUACUUAU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735616	csasagucAfuUfUfCfcucucuacsgsa		VPusCfsguaGfaGfAfggaaAfuGfacuugsusg		CACAAGUCAUUUCCUCUCUACGG	
AD-1735617	asusgcagUfuUfCfUfuacuuaucsusa		VPusAfsgauAfaGfUfaagaAfaCfugcausgsc		GCAUGCAGUUUCUUACUUAUCUA	
AD-1735618	uscsaaugCfaAfUfAfcacuguucsasa		VPusUfsgaaCfaGfUfguauUfgCfauugasgsc		GCUCAAUGCAAUACACUGUUCAG	
AD-1735619	uscsuaugUfaCfCfUfacugacacsasa		VPusUfsgugUfcAfGfuaggUfaCfauagasusa		UAUCUAUGUACCUACUGACACAU	
AD-1735620	usgsaauuCfcAfGfUfcuuaucuusasa		VPusUfsaagAfuAfAfgacuGfgAfauucasasa		UUUGAAUUCCAGUCUUAUCUUAU	
AD-1735621	ususgcugUfaAfUfAfccaaaacusasa		VPusUfsaguUfuUfGfguauUfaCfagcaasasu		AUUUGCUGUAAUACCAAAACUAA	
AD-1735622	gsgsaucaCfuUfCfUfuucaaaucsasa		VPusUfsgauUfuGfAfagaAfgUfgauccsasa		UUGGAUCACUUCUUUCAAAUCAG	
AD-1735623	gsasacuaGfaAfAfAfcuauucuusasa		VPusUfsaagAfaUfAfguuuUfcUfaguucscsu		AGGAACUAGAAAACUAUUCUUAA	
AD-1735624	ascsauuuCfcAfUfAfcugucugususa		VPusAfsacaGfaCfAfguauGfgAfaaugusgsa		UCACAUUUCCAUACUGUCUGUUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735625	usgsauccUfuCfAfCfagugucaasusa		VPusAfsuugAfcAfCfugugAfaGfgaucasasa		UUUGAUCCUUCACAGUGUCAAUA	
AD-1735626	gsasuuucUfgAfGfAfacaaguaasasa		VPusUfsuuaCfuUfGfucucCfaGfaaaucsasg		CUGAUUUCUGAGAACAAGUAAAG	
AD-1735627	cscsuacuUfgUfGfAfaauacauususa		VPusAfsaauGfuAfUfuucaCfaAfguaggsgsu		ACCCUACUUGUGAAAUACAUUUG	
AD-1735628	csasacugGfaAfUfUfuuccaauususa		VPusAfsaauUfgGfAfaaauUfcCfaguugscsu		AGCAACUGGAAUUUUCCAAUUUU	
AD-1735629	uscsuaauCfcUfGfAfugagaguusasa		VPusUfsaacUfcUfCfaucaGfgAfuuagasgsc		GCUCUAAUCCUGAUGAGAGUUAU	
AD-1735630	asgsccucAfuUfAfUfcaaaauucsusa		VPusAfsgaaUfuUfUfgauaAfuGfaggcususa		UAAGCCUCAUUAUCAAAAUUCUG	
AD-1735631	asasuuucUfgAfUfGfcuuuuuacsusa		VPusAfsguaAfaAfAfgcauCfaGfaaauusgsa		UCAAUUUCUGAUGCUUUUUACUA	
AD-1735632	usasccauUfaGfAfUfgaaaucuusasa		VPusUfsaagAfuUfUfcaucUfaAfugguascsa		UGUACCAUUAGAUGAAAUCUUAC	
AD-1735633	csusgugaAfuUfCfUfuccaaccasusa		VPusAfsuggUfuGfGfagaAfuUfcacagsgsa		UCCUGUGAAUUCUUCCAACCAUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735634	csusaauaCfuCfCfAfgauuuuuasusa		VPusAfsuaaAfaAfUfcuggAfgUfauuagsgsu		ACCUAAUACUCCAGAUUUUUAUC	
AD-1735635	gsgsacacAfuAfCfAfuugaauaasasa		VPusUfsuuaUfuCfAfauguAfuGfuguccsusu		AAGGACACAUACAUUGAAUAAAU	
AD-1735636	ususugucAfuAfAfUfgcugcuuusgsa		VPusCfsaaaGfcAfGfcauuAfuGfacaaasgsu		ACUUUGUCAUAAUGCUGCUUUGC	
AD-1735637	ususcaucUfuUfCfUfguuaauuuscsa		VPusGfsaaaUfuAfAfcagaAfaGfaugaascsa		UGUUCAUCUUUCUGUUAAUUUCC	
AD-1735638	csasgugaAfaCfCfAfuuaauuuuscsa		VPusGfsaaaAfuUfAfauggUfuUfcacugsusg		CACAGUGAAACCAUUAAUUUUCC	
AD-1735639	usasacugCfaAfGfAfcugauuucsusa		VPusAfsgaaAfuCfAfgucuUfgCfaguuasgsg		CCUAACUGCAAGACUGAUUUCUG	
AD-1735640	asgsaauuCfcUfCfCfuuaccucasasa		VPusUfsugaGfgUfAfaggaGfgAfauucuscsc		GGAGAAUUCCUCCUUACCUCAAG	
AD-1735641	usasuuacAfgAfUfCfuuacuuugsusa		VPusAfscaaAfgUfAfagauCfuGfuaauasusg		CAUAUUACAGAUCUUACUUUGUU	
AD-1735642	ususaucuGfaAfAfGfauaucaaususa		VPusAfsauuGfaUfAfucuuUfcAfgauaasgsc		GCUUAUCUGAAAGAUAUCAAUUU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735643	asgsaucuGfuUfCfUfggaaaaucsasa		VPusUfsgauUfuUfCfcagaAfcAfgaucusgsu		ACAGAUCUGUUCUGGAAAAUCAU	
AD-1735644	cscscagaAfuAfCfAfacuuccuuscsa		VPusGfsaagGfaAfGfuuguAfuUfcugggscsg		CGCCCAGAAUACAACUUCCUUCU	
AD-1735645	gsusugauCfuUfUfCfagugcuaasasa		VPusUfsuuaGfcAfCfugaaAfgAfucaacsusc		GAGUUGAUCUUUCAGUGCUAAAU	
AD-1735646	csusaagcUfuUfAfUfuuauuagascsa		VPusGfsucuAfaUfAfaauaAfaGfcuuagsusg		CACUAAGCUUUAUUUAUUAGACG	
AD-1735647	asgscuugGfaAfUfCfuauaucuususa		VPusAfsaagAfuAfUfagauUfcCfaagcusgsa		UCAGCUUGGAAUCUAUAUCUUUC	
AD-1735648	ususauuaUfuUfCfUfgaagccuasasa		VPusUfsuagGfcUfUfcagaAfaUfaauaasgsu		ACUUAUUAUUUCUGAAGCCUAAC	
AD-1735649	cscsuuugUfuGfUfAfuuuaacaasasa		VPusUfsuugUfuAfAfauacAfaCfaaaggsusc		GACCUUUGUUGUAUUUAACAAAA	
AD-1735650	gscsucucUfaAfCfUfaaucgaucsasa		VPusUfsgauCfgAfUfuaguUfaGfagagcscsa		UGGCUCUCUAACUAAUCGAUCAC	
AD-1735651	asasagacUfaCfAfUfgacagaaasusa		VPusAfsuuuCfuGfUfcaugUfaGfucuuusasg		CUAAAGACUACAUGACAGAAAUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735652	csasggauUfcGfUfAfuuuuuaaasgsa		VPusCfsuuuAfaAfAfauacGfaAfuccugsasg		CUCAGGAUUCGUAUUUUUAAAGA	
AD-1735653	cscsuugcUfaAfGfUfaauugacasusa		VPusAfsuguCfaAfUfuacuUfaGfcaaggsgsu		ACCCUUGCUAAGUAAUUGACAUA	
AD-1735654	cscsuaugCfaCfUfUfucacaggasasa		VPusUfsuccUfgUfGfaaagUfgCfauaggsasg		CUCCUAUGCACUUUCACAGGAAC	
AD-1735655	asusgcugAfaAfUfAfuguuucaascsa		VPusGfsuugAfaAfCfauauUfuCfagcaususu		AAAUGCUGAAAUAUGUUUCAACA	
AD-1735656	cscsuuuuAfaUfUfCfaaaucuacsusa		VPusAfsguaGfaUfUfugaaUfuAfaaaggscsc		GGCCUUUUAAUUCAAAUCUACUG	
AD-1735657	ascsuggaCfuUfAfUfuggauuuasasa		VPusUfsuaaAfuCfCfaauaAfgUfccagusasu		AUACUGGACUUAUUGGAUUUAAU	
AD-1735658	csasucugAfaUfCfAfgaugguacsasa		VPusUfsguaCfcAfUfcugaUfuCfagaugsusu		AACAUCUGAAUCAGAUGGUACAG	
AD-1735659	asasuucuGfaUfAfGfcaaucugusgsa		VPusCfsacaGfaUfUfgcuaUfcAfgaauususc		GAAAUUCUGAUAGCAAUCUGUGU	
AD-1735660	uscsaaguCfaAfGfGfaugcuaucsusa		VPusAfsgauAfgCfAfuccuUfgAfcuugasasa		UUUCAAGUCAAGGAUGCUAUCUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735661	uscsacugAfaAfAfCfcacaagausasa		VPusUfsaucUfuGfUfgguuUfuCfagugasgsg		CCUCACUGAAAACCACAAGAUAU	
AD-1735662	ascscuguUfgAfAfCfagucuucasasa		VPusUfsugaAfgAfCfuguuCfaAfcaggusasg		CUACCUGUUGAACAGUCUUCAAG	
AD-1735663	uscsaaguGfaCfAfUfauuucagususa		VPusAfsacuGfaAfAfuaugUfcAfcuugasgsu		ACUCAAGUGACAUAUUUCAGUUA	
AD-1735664	uscsaggaAfcUfUfCfaggauugcsusa		VPusAfsgcaAfuCfCfugaaGfuUfccugasgsc		GCUCAGGAACUUCAGGAUUGCUA	
AD-1735665	ascsggagUfaUfUfAfguagcuuasasa		VPusUfsuaaGfcUfAfcuaaUfaCfuccgusasg		CUACGGAGUAUUAGUAGCUUAAU	
AD-1735666	asusugucAfaUfGfAfauuuuaugsasa		VPusUfscauAfaAfAfuucaUfuGfacaausgsc		GCAUUGUCAAUGAAUUUUAUGAG	
AD-1735667	gsasacagCfaAfAfCfaaauauugsasa		VPusUfscaaUfaUfUfuguuUfgCfuguucsasc		GUGAACAGCAAACAAAUAUUGAA	
AD-1735668	usgsaacuAfuUfUfUfcgugcauusasa		VPusUfsaauGfcAfCfgaaaAfuAfguucasusa		UAUGAACUAUUUUCGUGCAUUAG	
AD-1735669	ascsuggaAfuAfCfUfuauuuuucsasa		VPusUfsgaaAfaAfUfaaguAfuUfccagususc		GAACUGGAAUACUUAUUUUUCAU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735670	ususaucuUfgCfAfGfagaucucusgsa		VPusCfsagaGfaUfCfucugCfaAfgauaascsg		CGUUAUCUUGCAGAGAUCUCUGG	
AD-1735671	gsasagugUfuAfGfAfauuuuugasusa		VPusAfsucaAfaAfAfuucuAfaCfacuucscsa		UGGAAGUGUUAGAAUUUUUGAUC	
AD-1735672	uscsaauuUfaAfGfAfucucuggasasa		VPusUfsuccAfgAfGfaucuUfaAfauugasusa		UAUCAAUUUAAGAUCUCUGGAAG	
AD-1735673	usgsgaccAfuAfUfUfuacaaugususa		VPusAfsacaUfuGfUfaaauAfuGfguccasusu		AAUGGACCAUAUUUACAAUGUUU	
AD-1735674	usasgucaUfuGfAfAfgcaauccususa		VPusAfsaggAfuUfGfcucAfaUfgacuasasa		UUUAGUCAUUGAAGCAAUCCUUG	
AD-1735675	asgscuguUfuAfGfGfuuuaacaasusa		VPusAfsuugUfuAfAfacuAfaAfcagcususu		AAAGCUGUUUAGGUUUAACAAUG	
AD-1735676	csasaggcAfaAfUfGfauguaaausasa		VPusUfsauuUfaCfAfucauUfuGfccuugsgsc		GCCAAGGCAAAUGAUGUAAAUAG	
AD-1735677	asusccaaUfuAfCfUfacuggaaascsa		VPusGfsuuuCfcAfGfuaguAfaUfuggaususu		AAAUCCAAUUACUACUGGAAACU	
AD-1735678	ascsuuacAfaUfAfUfauauauccsusa		VPusAfsggaUfaUfAfuauaUfuGfuaagusgsc		GCACUUACAAUAUAUAUCCUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735679	asusgcagUfuUfGfGfuaucugacsasa		VPusUfsgucAfgAfUfaccaAfaCfugcausgsu		ACAUGCAGUUUGGUAUCUGACAA	
AD-1735680	cscsuuauUfuCfAfAfgacacuggsusa		VPusAfsccaGfuGfUfcugAfaAfuaaggsusa		UACCUUAUUUCAAGACACUGGUU	
AD-1735681	gsasagggAfuUfUfAfuucuuuagsusa		VPusAfscuaAfaGfAfauaaAfuCfccuucsasu		AUGAAGGGAUUUAUUCUUUAGUC	
AD-1735682	asusccuuGfcUfAfCfggaucuuasasa		VPusUfsuaaGfaUfCfcguaGfcAfaggaususg		CAAUCCUUGCUACGGAUCUUAAA	
AD-1735683	ascsugacUfaUfCfCfcgaagcaasasa		VPusUfsuugCfuUfCfggaUfaGfucagusasg		CUACUGACUAUCCCGAAGCAAAG	
AD-1735684	usgsuauuUfcUfGfCfuauuauuuscsa		VPusGfsaaaUfaAfUfagcaGfaAfauacascsu		AGUGUAUUUCUGCUAUUAUUUCC	
AD-1735685	usgsuaacAfaUfAfAfcuagccuasasa		VPusUfsuagGfcUfAfguuaUfuGfuuacasusa		UAUGUAACAAUAACUAGCCUAAA	
AD-1735686	gsusuguuUfuUfAfCfucuagcucsasa		VPusUfsgagCfuAfGfaguaAfaAfacaacsasa		UUGUUGUUUUUACUCUAGCUCAG	
AD-1735687	csasggcaGfuUfUfUfauacaaugsasa		VPusUfscauUfgUfAfuaaaAfcUfgccugsasg		CUCAGGCAGUUUUAUACAAUGAC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735688	asgsgauuCfuCfAfGfucagguuasusa		VPusAfsuaaCfcUfGfacugAfgAfauccususc		GAAGGAUUCUCAGUCAGGUUAUG	
AD-1735689	asususuucCfaUfCfAfuguuuaagsusa		VPusAfscuuAfaAfCfaugaUfgGfaaaausgsu		ACAUUUUCCAUCAUGUUUAAGUG	
AD-1735690	usgsccacUfuUfUfGfuuaccauusgsa		VPusCfsaauGfgUfAfacaaAfaGfuggcasgsc		GCUGCCACUUUUGUUACCAUUGU	
AD-1735691	ascsuugcUfaGfUfGfuguggauasusa		VPusAfsuauCfcAfCfacacUfaGfcaagususu		AAACUUGCUAGUGUGUGGAUAUG	
AD-1735692	asasucuuAfcUfUfGfagaaauugscsa		VPusGfscaaUfuUfCfucaaGfuAfagauususc		GAAAUCUUACUUGAGAAAUUGCC	
AD-1735693	asgsuucgAfgAfCfUfugcauuugsasa		VPusUfscaaAfuGfCfaaguCfuCfgaacususu		AAAGUUCGAGACUUGCAUUUGAA	
AD-1735694	cscsauagAfaUfUfUfccugauacsusa		VPusAfsguaUfcAfGfgaaaUfuCfuauggsgsu		ACCCAUAGAAUUUCCUGAUACUG	
AD-1735695	asgsguaaUfuCfCfUfuuagaauasusa		VPusAfsuauUfcUfAfaaggAfaUfuaccususg		CAAGGUAAUUCCUUUAGAAUAUG	
AD-1735696	csusuaugGfaAfAfCfucaacaagsasa		VPusUfscuuGfuUfGfaguuUfcCfauaagsusu		AACUUAUGGAAACUCAACAAGAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735697	asasgcagCfaUfUfUfuaaauuacsgsa		VPusCfsguaAfuUfUfaaaaUfgCfugcuususu		AAAAGCAGCAUUUUAAAUUACGA	
AD-1735698	usgsacucUfcAfAfCfugaccauuscsa		VPusGfsaauGfgUfCfaguuGfaGfagucasgsc		GCUGACUCUCAACUGACCAUUCC	
AD-1735699	asgsguuuAfuCfCfAfugaaggacsusa		VPusAfsgucCfuUfCfauggAfuAfaaccusasg		CUAGGUUUAUCCAUGAAGGACUG	
AD-1735700	ascscaagAfaUfUfUfggcauuucsasa		VPusUfsgaaAfuGfCfcaaaUfuCfuuggusgsa		UCACCAAGAAUUUGGCAUUUCAA	
AD-1735701	usasucuaGfaAfUfAfuuuggcuusasa		VPusUfsaagCfcAfAfauauUfcUfagauasasg		CUUAUCUAGAAUAUUUGGCUUAU	
AD-1735702	csusccugCfaGfAfAfuacauacasasa		VPusUfsuguAfuGfUfauucUfgCfaggagsasg		CUCUCCUGCAGAAUACAUACAAG	
AD-1735703	uscsacacCfaUfUfUfccuggauususa		VPusAfsaauCfcAfGfgaaaUfgGfugugasgsa		UCUCACACCAUUUCCUGGAUUUU	
AD-1735704	asusguggAfaUfUfCfaagcgcuususa		VPusAfsaagCfgCfUfugaaUfuCfcacausgsa		UCAUGUGGAAUUCAAGCGCUUUC	
AD-1735705	asusugugUfaUfUfAfucuacuausgsa		VPusCfsauaGfuAfGfauaaUfaCfacaausasg		CUAUUGUGUAUUAUCUACUAUGU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735706	asasuggaGfuAfAfUfgaaaaugasusa		VPusAfsucaUfuUfUfcauuAfcUfccauuscsu		AGAAUGGAGUAAUGAAAAUGAUC	
AD-1735707	ascsugguUfuAfUfUfggaaauaususa		VPusAfsauaUfuUfCfcaauAfaAfccagusgsu		ACACUGGUUUAUUGGAAAUAUUU	
AD-1735708	csasagugUfaUfGfUfguauaaagsusa		VPusAfscuuUfaUfAfcacaUfaCfacuugsusa		UACAAGUGUAUGUGUAUAAAGUC	
AD-1735709	usascaagCfaUfGfCfauauugagsasa		VPusUfscucAfaUfAfugcaUfgCfuuguascsa		UGUACAAGCAUGCAUAUUGAGAU	
AD-1735710	usgsugucUfuUfUfAfugucuuugsasa		VPusUfscaaAfgAfCfauaaAfaGfacacascsu		AGUGUGUCUUUUAUGUCUUUGAA	
AD-1735711	asususuucUfcGfCfAfgaauucaasusa		VPusAfsuugAfaUfUfcugcGfaGfaaaauscsa		UGAUUUUCUCGCAGAAUUCAAUG	
AD-1735712	usasgcgaCfaGfUfUfugaguaaasasa		VPusUfsuuuAfcUfCfaaacUfgUfcgcuasusu		AAUAGCGACAGUUUGAGUAAAAG	
AD-1735713	csusggugUfaUfGfAfauacuuugsusa		VPusAfscaaAfgUfAfuucaUfaCfaccagsusg		CACUGGUGUAUGAAUACUUUGUC	
AD-1735714	gsusgauaAfgUfGfGfcuaacagasasa		VPusUfsucuGfuUfAfgccaCfuUfaucacscsu		AGGUGAUAAGUGGCUAACAGAAG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735715	gsusaggcUfaAfUfAfuuuucuaususa		VPusAfsauaGfaAfAfauauUfaGfccuacscsa		UGGUAGGCUAAUAUUUUCUAUUA	
AD-1735716	cscsucuuCfaUfCfCfucgacuguscsa		VPusGfsacaGfuCfGfaggaUfgAfagaggscsg		CGCCUCUUCAUCCUCGACUGUCC	
AD-1735717	asasuugcCfaUfAfAfgccauauusasa		VPusUfsaauAfuGfGfcuuaUfgGfcaauususc		GAAAUUGCCAUAAGCCAUAUUAC	
AD-1735718	gscsgaauAfuUfUfUfgucagcuasasa		VPusUfsuagCfuGfAfcaaaAfuAfuucgcscsg		CGGCGAAUAUUUUGUCAGCUAAU	
AD-1735719	asusccagUfgUfUfGfccuuucugsasa		VPusUfscagAfaAfGfgcaaCfaCfuggaususc		GAAUCCAGUGUUGCCUUUCUGAG	
AD-1735720	asasagucUfaUfGfCfcugucuaasasa		VPusUfsuuaGfaCfAfggcaUfaGfacuuususc		GAAAAGUCUAUGCCUGUCUAAAA	
AD-1735721	gsgsacauCfaGfAfAfguuugaaususa		VPusAfsauuCfaAfAfcuucUfgAfuguccsasu		AUGGACAUCAGAAGUUUGAAUUC	
AD-1735722	gsgscgaaUfuGfCfUfuauauuucsusa		VPusAfsgaaAfuAfUfaagcAfaUfucgccscsa		UGGGCGAAUUGCUUAUAUUUCUU	
AD-1735723	csascacuAfuGfUfGfuaaaccagsusa		VPusAfscugGfuUfUfacacAfuAfgugugsusg		CACACACUAUGUGUAAACCAGUC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735724	csasggugAfaGfAfAfgaaaacaususa		VPusAfsaugUfuUfUfcuucUfuCfaccugsasu		AUCAGGUGAAGAAGAAAACAUUU	
AD-1735725	gsusgagcUfcUfUfAfuuuuucacsusa		VPusAfsgugAfaAfAfauaaGfaGfcucacsusa		UAGUGAGCUCUUAUUUUUCACUG	
AD-1735726	asasagcuGfaUfGfGfgaauaaacsusa		VPusAfsguuUfaUfUfccaUfcAfgcuuusasc		GUAAAGCUGAUGGGAAUAAACUG	
AD-1735727	gsusgucgUfuAfGfGfgagaaacugscsa		VPusGfscagUfuUfCfuccuAfaCfgacacsgsc		GCGUGUCGUUAGGAGAAACUGCA	
AD-1735728	gsgsgacuUfaAfAfAfcaaugguasusa		VPusAfsuacCfaUfUfguuuUfaAfgucccsasa		UUGGGACUUAAAACAAUGGUAUA	
AD-1735729	csusgaugGfuAfGfAfauuaaccasusa		VPusAfsuggUfuAfAfuucuAfcCfaucagsasa		UUCUGAUGGUAGAAUUAACCAUG	
AD-1735730	ascsuaugUfgUfGfUfuuuauuucsusa		VPusAfsgaaAfuAfAfaacaCfaCfauagusasg		CUACUAUGUGUGUUUUAUUUCUG	
AD-1735731	csusgauaAfuUfUfAfuauuugcascsa		VPusGfsugcAfaAfUfauaaAfuUfaucagsusc		GACUGAUAAUUUAUAUUUGCACU	
AD-1735732	gsusccuuAfaAfUfUfauuuaaccscsa		VPusGfsgguUfaAfAfuaauUfuAfaggacsusa		UAGUCCUUAAAUUAUUUAACCCU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735733	csgscaauAfuGfGfUfgucagaucsusa		VPusAfsgauCfuGfAfccaccAfuAfuugcgsasg		CUCGCAAUAUGGUGUCAGAUCUU	
AD-1735734	ususcgaaGfaGfCfUfgcucuaauscsa		VPusGfsauuAfgAfGfcagcUfcUfucgaasgsa		UCUUCGAAGAGCUGCUCUAAUCC	
AD-1735735	ususucugCfuGfAfGfaguauucasgsa		VPusCfsugaAfuAfCfucucAfgCfagaaasusa		UAUUUCUGCUGAGAGUAUUCAGG	
AD-1735736	ususgaacAfgGfAfAfguaucacusgsa		VPusCfsaguGfaUfAfcuucCfuGfuucaasusa		UAUUGAACAGGAAGUAUCACUGG	
AD-1735737	usgsccuuGfuAfUfUfuccagagasasa		VPusUfsucuCfuGfGfaaauAfcAfaggcasasc		GUUGCCUUGUAUUUCCAGAGAAC	
AD-1735738	gsusuacuAfuGfGfCfaguugcaasasa		VPusUfsuugCfaAfCfugccAfuAfguaacsusg		CAGUUACUAUGGCAGUUGCAAAA	
AD-1735739	asusggcuGfaAfUfUfuuaaagcusgsa		VPusCfsagcUfuUfAfaaauUfcAfgccausgsg		CCAUGGCUGAAUUUUAAAGCUGU	
AD-1735740	gsusccauUfcAfUfGfgaucguucsusa		VPusAfsgaaCfgAfUfccauGfaAfuggacsusg		CAGUCCAUUCAUGGAUCGUUCUU	
AD-1735741	usgsuguaAfcUfCfCfuaugaugcsusa		VPusAfsgcaUfcAfUfaggaGfuUfacacasgsg		CCUGUGUAACUCCUAUGAUGCUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735742	usgsgcagUfuUfCfCfcacuccuasusa		VPusAfsuagGfaGfUfggaAfaCfugccasgsc		GCUGGCAGUUUCCCACUCCUAUG	
AD-1735743	cscsucaaGfcAfGfAfugagauucsasa		VPusUfsgaaUfcUfCfaucuGfcUfugaggsusa		UACCUCAAGCAGAUGAGAUUCAG	
AD-1735744	asusguugUfuUfUfCfucaaaagcsasa		VPusUfsgcuUfuUfGfagaaAfaCfaacausasa		UUAUGUUGUUUUCUCAAAAGCAG	
AD-1735745	gsasgggaUfuUfCfUfgcucaaugscsa		VPusGfscauUfgAfGfcagaAfaUfcccucsasg		CUGAGGGAUUUCUGCUCAAUGCA	
AD-1735746	gscscuucUfuCfUfUfccucaccusgsa		VPusCfsaggUfgAfGfgaagAfaGfaaggcsasc		GUGCCUUCUUCUUCCUCACCUGC	
AD-1735747	ususgagaUfuGfAfAfucacauuuscsa		VPusGfsaaaUfgUfGfauucAfaUfcucaasusa		UAUUGAGAUUGAAUCACAUUUCC	
AD-1735748	csusguucAfgUfGfCfuauucuccscsa		VPusGfsggaGfaAfUfagcaCfuGfaacagsusg		CACUGUUCAGUGCUAUUCUCCCA	
AD-1735749	cscsuggcUfuAfCfAfgcagauccsasa		VPusUfsggaUfcUfGfcuguAfaGfccaggsasa		UUCCUGGCUUACAGCAGAUCCAC	
AD-1735750	gsascagcAfgAfAfAfauuauuucsasa		VPusUfsgaaAfuAfAfuuuuCfuGfcugucsusu		AAGACAGCAGAAAAUUAUUUCAG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735751	ususggguUfuCfUfUfuaguuuausgsa		VPusCfsauaAfaCfUfaaagAfaAfcccaasusa		UAUUGGGUUUCUUUAGUUUAUGU	
AD-1735752	csasccauGfuAfGfGfucucagaasgsa		VPusCfsuucUfgAfGfaccuAfcAfuggugsasg		CUCACCAUGUAGGUCUCAGAAGA	
AD-1735753	gsusugugGfaAfCfAfggaaaugasasa		VPusUfsucaUfuUfCfcuguUfcCfacaacscsa		UGGUUGUGGAACAGGAAAUGAAA	
AD-1735754	gsgsagaaCfaUfAfUfcauauuuusgsa		VPusCfsaaaAfuAfUfgauaUfgUfucuccsasa		UUGGAGAACAUAUCAUAUUUUGG	
AD-1735755	csasgccaAfaAfUfGfauggcaaasasa		VPusUfsuuuGfcCfAfucauUfuUfggcugscsu		AGCAGCCAAAAUGAUGGCAAAAU	
AD-1735756	cscsaauuUfuUfGfAfacuuguagsasa		VPusUfscuaCfaAfGfuucaAfaAfauuggsasa		UUCCAAUUUUUGAACUUGUAGAA	
AD-1735757	asusaggaAfuAfGfUfuugccaacsusa		VPusAfsguuGfgCfAfaacuAfuUfccuaususu		AAAUAGGAAUAGUUUGCCAACUC	
AD-1735758	ususugaaUfgUfUfUfuggagaaasasa		VPusUfsuuuCfuCfCfaaaaCfaUfucaaasgsa		UCUUUGAAUGUUUUGGAGAAAAG	
AD-1735759	gsuscaauAfuUfUfAfaugaaucascsa		VPusGfsugaUfuCfAfuuaaAfuAfuugacsasc		GUGUCAAUAUUUAAUGAAUCACU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735760	usgsagaaUfaUfAfUfuaaaugcascsa		VPusGfsugcAfuUfUfaauaUfaUfucucascsa		UGUGAGAAUAUAUUAAAUGCACA	
AD-1735761	usasacaaGfgGfAfCfuaaauaggsasa		VPusUfsccuAfuUfUfagucCfcUfuguuasasg		CUUAACAAGGGACUAAAUAGGAA	
AD-1735762	gsgscuucUfuCfUfUfccaccucusgsa		VPusCfsagaGfgUfGfgaagAfaGfaagccsgsc		GCGGCUUCUUCUUCCACCUCUGC	
AD-1735763	ususggaaCfaUfGfUfgguuaucususa		VPusAfsagaUfaAfCfcacaUfgUfuccaasusu		AAUUGGAACAUGUGGUUAUCUUU	
AD-1735764	csasgagaAfcAfGfAfugauucuususa		VPusAfsaagAfaUfCfaucuGfuUfcucugsgsa		UCCAGAGAACAGAUGAUUCUUUG	
AD-1735765	csusguuaUfuUfUfAfuuggguuususa		VPusAfsaaaCfcCfAfauaaAfaUfaacagsasc		GUCUGUUAUUUUAUUGGGUUUUA	
AD-1735766	asusgaagAfaGfCfAfaaucuuggsusa		VPusAfsccaAfgAfUfuugcUfuCfuucauscsu		AGAUGAAGAAGCAAAUCUUGGUC	
AD-1735767	ususuggaAfuCfAfUfgcaauuuusgsa		VPusCfsaaaAfuUfGfcaugAfuUfccaaasasu		AUUUUGGAAUCAUGCAAUUUUGC	
AD-1735768	csasauguUfuUfGfUfaaacuugcsusa		VPusAfsgcaAfgUfUfuacaAfaAfcauugsusa		UACAAUGUUUUGUAAACUUGCUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735769	gsgsaucgUfaAfUfAfauggcaaasasa		VPusUfsuuuGfcCfAfuuauUfaCfgauccscsa		UGGGAUCGUAAUAAUGGCAAAAG	
AD-1735770	gsusgcuuUfcUfCfAfgguuccugsusa		VPusAfscagGfaAfCfcugaGfaAfagcacscsc		GGGUGCUUUCUCAGGUUCCUGUA	
AD-1735771	asusgauaCfuGfAfAfaguggugasusa		VPusAfsucaCfcAfCfuuucAfgUfaucaususa		UAAUGAUACUGAAAGUGGUGAUG	
AD-1735772	uscsacugGfaCfCfUfgauuuuagsusa		VPusAfscuaAfaAfUfcaggUfcCfagugasusa		UAUCACUGGACCUGAUUUUAGUA	
AD-1735773	gsasacuuUfuUfGfCfuuuuaugasasa		VPusUfsucaUfaAfAfagcaAfaAfaguucscsu		AGGAACUUUUUGCUUUUAUGAAA	
AD-1735774	gsasacacAfgCfAfCfagauuugususa		VPusAfsacaAfaUfCfugugCfuGfuguucsasu		AUGAACACAGCACAGAUUUGUUA	
AD-1735775	asusauggAfaGfGfAfaaucguagsasa		VPusUfscuaCfgAfUfuuccUfuCfcauauscsu		AGAUAUGGAAGGAAAUCGUAGAG	
AD-1735776	gscsuaucUfaAfAfUfgggccuuususa		VPusAfsaaaGfgCfCfcauuUfaGfauagcsasu		AUGCUAUCUAAAUGGGCCUUUUA	
AD-1735777	csasaaacCfaCfCfAfagaaggaasasa		VPusUfsuucCfuUfCfuuggUfgGfuuuugsgsa		UCCAAAACCACCAAGAAGGAAAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735778	cscsacagAfuGfUfGfcuacaugcsasa		VPusUfsgcaUfgUfAfgcacAfuCfuguggscsa		UGCCACAGAUGUGCUACAUGCAG	
AD-1735779	asasagucAfuAfCfAfuguacaagscsa		VPusGfscuuGfuAfCfaguAfuGfacuuusasu		AUAAAGUCAUACAUGUACAAGCA	
AD-1735780	usasgaagCfaGfAfAfgaggauaasusa		VPusAfsuuaUfcCfUfcuucUfgCfuucuasasc		GUUAGAAGCAGAAGAGGAUAAUG	
AD-1735781	csgsugugUfuCfGfCfacagcuugsasa		VPusUfscaaGfcUfGfugcgAfaCfacacgscsu		AGCGUGUGUUCGCACAGCUUGAG	
AD-1735782	gscsugguGfuUfUfUfguccagucsusa		VPusAfsgacUfgGfAfcaaaAfcAfccagcsusc		GAGCUGGUGUUUUGUCCAGUCUG	
AD-1735783	asusggaaAfaCfAfAfucuaaaucscsa		VPusGfsgauUfuAfGfauugUfuUfuccaususu		AAAUGGAAAACAAUCUAAAUCCA	
AD-1735784	csasuuagAfaAfAfUfggcuaucgsasa		VPusUfscgaUfaGfCfcauuUfuCfuaaugscsa		UGCAUUAGAAAAUGGCUAUCGAG	
AD-1735785	asusggacAfgAfAfGfgcauugucsasa		VPusUfsgacAfaUfGfccuuCfuGfuccaususu		AAAUGGACAGAAGGCAUUGUCAA	
AD-1735786	csasgauuGfcUfGfCfaguggaaasasa		VPusUfsuuuCfcAfCfugcaGfcAfaucugsusa		UACAGAUUGCUGCAGUGGAAAAU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735787	asgsguggAfaAfUfGfgaguugauscsa		VPusGfsaucAfaCfUfccauUfuCfcaccuscsc		GGAGGUGGAAAUGGAGUUGAUCU	
AD-1735788	csusgggcAfaUfGfCfaccuaauascsa		VPusGfsuauUfaGfGfugcaUfuGfcccagsasg		CUCUGGGCAAUGCACCUAAUACU	
AD-1735789	asusuuccCfuCfUfGfccuaaagascsa		VPusGfsucuUfuAfGfgcagAfgGfgaaaususa		UAAUUUCCCUCUGCCUAAAGACU	
AD-1735790	csgscuucUfgCfAfAfcguggagcsusa		VPusAfsgcuCfcAfCfguugCfaGfaagcgsgsc		GCCGCUUCUGCAACGUGGAGCUG	
AD-1735791	asgsauucAfuAfUfUfguauuuccscsa		VPusGfsggaAfaUfAfcaauAfuGfaaucusasu		AUAGAUUCAUAUUGUAUUUCCCA	
AD-1735792	asgsgacaAfaUfGfCfauuucuagsusa		VPusAfscuaGfaAfAfugcaUfuUfguccuscsc		GGAGGACAAAUGCAUUUCUAGUG	
AD-1735793	ususagacGfuGfUfUfgagugagusgsa		VPusCfsacuCfaCfUfcaacAfcGfucuaasusa		UAUUAGACGUGUUGAGUGAGUGC	
AD-1735794	csusguggAfcAfUfCfaaaugcugsasa		VPusUfscagCfaUfUfugauGfuCfcacagscsu		AGCUGUGGACAUCAAAUGCUGAA	
AD-1735795	asgsgccuUfaAfUfAfcugugagasgsa		VPusCfsucuCfaCfAfguauUfaAfggccusgsu		ACAGGCCUUAAUACUGUGAGAGG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735796	asgsaaauCfaUfUfGfccuagugususa		VPusAfsacaCfuAfGfgcaaUfgAfuuucusgsc		GCAGAAAUCAUUGCCUAGUGUUC	
AD-1735797	usgsagugCfuGfAfGfuuccuugcsusa		VPusAfsgcaAfgGfAfacucAfgCfacucascsu		AGUGAGUGCUGAGUUCCUUGCUG	
AD-1735798	gscscaugCfaUfGfAfuuaugaucsasa		VPusUfsgauCfaUfAfaucaUfgCfauggcsasg		CUGCCAUGCAUGAUUAUGAUCAC	
AD-1735799	usgscugcUfgGfUfUfugcuaccasgsa		VPusCfsuggUfaGfCfaaacCfaGfcagcasusc		GAUGCUGCUGGUUUGCUACCAGG	
AD-1735800	csasgaugAfaGfAfGfgaauagcgsasa		VPusUfscgcUfaUfUfccucUfuCfaucugscsc		GGCAGAUGAAGAGGAAUAGCGAC	
AD-1735801	asusccagGfuGfCfAfucaauuucsusa		VPusAfsgaaAfuUfGfaugcAfcCfuggaususu		AAAUCCAGGUGCAUCAAUUUCUG	
AD-1735802	asasuaagCfcAfAfGfcguuaucususa		VPusAfsagaUfaAfCfgcuuGfgCfuuauusasa		UUAAUAAGCCAAGCGUUAUCUUG	
AD-1735803	gsasgaggAfuCfCfUfugcucugcsusa		VPusAfsgcaGfaGfCfaaggAfuCfcucucsasc		GUGAGAGGAUCCUUGCUCUGCUG	
AD-1735804	asusgaugAfaGfAfCfggugaagasasa		VPusUfsucuUfcAfCfcgucUfuCfaucauscsa		UGAUGAUGAAGACGGUGAAGAAU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735805	uscsguaaGfuGfUfAfagaaagaasusa		VPusAfsuucUfuUfCfuuacAfcUfuacgasasu		AUUCGUAAGUGUAAGAAAGAAUG	
AD-1735806	asuscuguGfuAfAfCfagcuguggsasa		VPusUfsccaCfaGfCfuguuAfcAfcagaususg		CAAUCUGUGUAACAGCUGUGGAC	
AD-1735807	asusuuaaAfaUfUfCfccacucaascsa		VPusGfsuugAfgUfGfggaaUfuUfuaaausasu		AUAUUUAAAAUUCCCACUCAACA	
AD-1735808	gsasccagUfgUfCfUfacuggcucsusa		VPusAfsgagCfcAfGfuagaCfaCfuggucscsa		UGGACCAGUGUCUACUGGCUCUC	
AD-1735809	csgscuuuCfgUfUfUfuuuagucasusa		VPusAfsugaCfuAfAfaaaaCfgAfaagcgscsu		AGCGCUUUCGUUUUUUAGUCAUU	
AD-1735810	uscscgugUfuGfAfCfccauguugscsa		VPusGfscaaCfaUfGfggucAfaCfacggasusg		CAUCCGUGUUGACCCAUGUUGCA	
AD-1735811	asusacagAfaGfAfUfgaagaaausgsa		VPusCfsauuUfcUfUfcaucUfuCfuguauscsu		AGAUACAGAAGAUGAAGAAAUGG	
AD-1735812	uscsucccGfaGfCfUfgaaacuuasasa		VPusUfsuaaGfuUfUfcagcUfcGfggagasgsa		UCUCUCCCGAGCUGAAACUUAAA	
AD-1735813	usgscaucAfaAfCfUfggcagauasusa		VPusAfsuauCfuGfCfcaguUfuGfaugcascsa		UGUGCAUCAAACUGGCAGAUAUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735814	ususgcaaAfaUfAfUfucaggagascsa		VPusGfsucuCfcUfGfaauaUfuUfugcaascsu		AGUUGCAAAAUAUUCAGGAGACC	
AD-1735815	ascsaaucGfuAfUfAfcaugccacsasa		VPusUfsgugGfcAfUfguauAfcGfauugusgsa		UCACAAUCGUAUACAUGCCACAG	
AD-1735816	asasuagaAfaAfGfAfugagcaacsusa		VPusAfsguuGfcUfCfaucuUfuUfcuauusasa		UUAAUAGAAAAGAUGAGCAACUG	
AD-1735817	usasucuuAfuGfUfUfccauggcusgsa		VPusCfsagcCfaUfGfgaacAfuAfagauasasg		CUUAUCUUAUGUUCCAUGGCUGA	
AD-1735818	csusacguGfaAfGfAfgcugcgugsasa		VPusUfscacGfcAfGfcucuUfcAfcguagscsc		GGCUACGUGAAGAGCUGCGUGAG	
AD-1735819	gsasauugAfuGfGfCfucuauacgsusa		VPusAfscguAfuAfGfagccAfuCfaauucsusa		UAGAAUUGAUGGCUCUAUACGUG	
AD-1735820	ususcaggUfaAfUfUfgaagaggcsasa		VPusUfsgccUfcUfUfcaauUfaCfcugaasusc		GAUUCAGGUAAUUGAAGAGGCAG	
AD-1735821	asasggacUfgAfGfUfgaccuuugsusa		VPusAfscaaAfgGfUfcacuCfaGfuccuuscsa		UGAAGGACUGAGUGACCUUUGUU	
AD-1735822	csgsagagUfcUfGfAfggaacggcsusa		VPusAfsgccGfuUfCfcucaGfaCfucucgsgsg		CCCGAGAGUCUGAGGAACGGCUA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735823	asusucuuUfgGfGfAfuugggacususa		VPusAfsaguCfcCfAfauccCfaAfagaauscsa		UGAUUCUUUGGGAUUGGGACUUA	
AD-1735824	usasccagGfuCfAfGfugguuagasasa		VPusUfsucuAfaCfCfacugAfcCfugguasgsc		GCUACCAGGUCAGUGGUUAGAAG	
AD-1735825	asusucagGfuUfUfGfccauggacsasa		VPusUfsgucCfaUfGfgcaaAfcCfugaausasc		GUAUUCAGGUUUGCCAUGGACAU	
AD-1735826	gscsagcuAfaAfCfUfgguccuggsasa		VPusUfsccaGfgAfCfcaguUfuAfgcugcscsg		CGGCAGCUAAACUGGUCCUGGAG	
AD-1735827	asgsuaauGfgCfAfUfagaauggasgsa		VPusCfsuccAfuUfCfuaugCfcAfuuacusasu		AUAGUAAUGGCAUAGAAUGGAGU	
AD-1735828	asasuugcAfaGfAfAfaauggaccsasa		VPusUfsgguCfcAfUfuucUfuGfcaauusasu		AUAAUUGCAAGAAAAUGGACCAU	
AD-1735829	csgsgcacUfgCfGfUfucuggugcsusa		VPusAfsgcaCfcAfGfaacgCfaGfugccgsgsa		UCCGGCACUGCGUUCUGGUGCUG	
AD-1735830	asgsucauAfuUfGfAfagaagcccsasa		VPusUfsgggCfuUfCfucaAfuAfugacususu		AAAGUCAUAUUGAAGAAGCCCAG	
AD-1735831	uscsaucaUfgCfUfGfcgucagcususa		VPusAfsagcUfgAfCfgcagCfaUfgaugasusu		AAUCAUCAUGCUGCGUCAGCUUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735832	asasaugaUfcGfCfCfucuugguasusa		VPusAfsuacCfaAfGfaggcGfaUfcauuususc		GAAAAUGAUCGCCUCUUGGUAUG	
AD-1735833	asusuugaAfgAfUfAfuaaagagcsasa		VPusUfsgcuCfuUfUfauauCfuUfcaaausgsu		ACAUUUGAAGAUAUAAAGAGCAG	
AD-1735834	gsgsucucCfuUfCfAfccagccucsgsa		VPusCfsgagGfcUfGfgugaAfgGfagaccscsa		UGGGUCUCCUUCACCAGCCUCGG	
AD-1735835	gsasaacaGfaGfAfAfgaaagacasgsa		VPusCfsuguCfuUfUfcuucUfcUfguuucscsu		AGGAAACAGAGAAGAAAGACAGC	
AD-1735836	ususcuagUfgGfCfUfacaaaugcscsa		VPusGfsgcaUfuUfGfuagcCfaCfuagaasasu		AUUUCUAGUGGCUACAAAUGCCC	
AD-1735837	gsgsagagAfaAfUfCfaggaaggasusa		VPusAfsuccUfuCfCfugauUfuCfucuccscsa		UGGGAGAGAAAUCAGGAAGGAUU	
AD-1735838	asusauagUfgAfGfCfccuaaaggsasa		VPusUfsccuUfuAfGfggcuCfaCfuauaususu		AAAUAUAGUGAGCCCUAAAGGAC	
AD-1735839	gscsugccUfuUfGfUfccucgcccsusa		VPusAfsgggCfgAfGfgacaAfaGfgcagcscsa		UGGCUGCCUUUGUCCUCGCCCUG	
AD-1735840	gsgscaaaAfgAfCfCfucaccaagsasa		VPusUfscuuGfgUfGfagguCfuUfuugccsasu		AUGGCAAAAGACCUCACCAAGAA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735841	ususcagcAfuCfGfCfcugugccususa		VPusAfsaggCfaCfAfggcgAfuGfcugaasgsa		UCUUCAGCAUCGCCUGUGCCUUC	
AD-1735842	gscsuaaaUfgAfGfGfcucgcaausasa		VPusUfsauuGfcGfAfgccuCfaUfuuagcsasc		GUGCUAAAUGAGGCUCGCAAUAU	
AD-1735843	csasgcuuCfgUfCfUfggugggucsusa		VPusAfsgacCfcAfCfcagaCfgAfagcugsgsc		GCCAGCUUCGUCUGGUGGGUCUC	
AD-1735844	asusauggUfaUfUfGfgcaugcagsusa		VPusAfscugCfaUfGfccaaUfaCfcauaususc		GAAUAUGGUAUUGGCAUGCAGUU	
AD-1735845	asasacugCfaGfGfUfggagaauuscsa		VPusGfsaauUfcUfCfccaUfgCfaguuusasu		AUAAACUGCAGGUGGAGAAUUCC	
AD-1735846	usasuggcUfgCfCfUfgucuucaasasa		VPusUfsuugAfaGfAfcaggCfaGfccauasasc		GUUAUGGCUGCCUGUCUUCAAAC	
AD-1735847	csusguucUfgAfAfAfuagaggacscsa		VPusGfsgucCfuCfUfauuuCfaGfaacagsgsg		CCCUGUUCUGAAAUAGAGGACCC	
AD-1735848	uscsuauuUfuUfAfAfagccgcugsgsa		VPusCfscagCfgGfCfuuuaAfaAfauagasasa		UUUCUAUUUUUAAAGCCGCUGGU	
AD-1735849	gscsugagGfaGfAfAfgcucaggasasa		VPusUfsuccUfgAfGfcuucUfcCfucagcsusg		CAGCUGAGGAGAAGCUCAGGAAC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735850	csasagccUfuCfCfAfccacaaguscsa		VPusGfsacuUfgUfGfguggAfaGfgcuugsgsa		UCCAAGCCUUCCACCACAAGUCA	
AD-1735851	ususcaguUfaCfCfAfaaguggccsasa		VPusUfsggcCfaCfUfuuggUfaAfcugaasasu		AUUUCAGUUACCAAAGUGGCCAG	
AD-1735852	csasccugCfuUfCfCfucacccggsasa		VPusUfsccgGfgUfGfaggaAfgCfaggugsasg		CUCACCUGCUUCCUCACCCGGAC	
AD-1735853	ususuuauCfaCfCfCfacauagugsgsa		VPusCfscacUfaUfGfuggUfgAfuaaaasgsa		UCUUUUAUCACCCACAUAGUGGG	
AD-1735854	asgsgagaCfcGfUfCfguugccuusgsa		VPusCfsaagGfcAfAfcgacGfgUfcuccusgsa		UCAGGAGACCGUCGUUGCCUUGU	
AD-1735855	asusggccCfaGfCfAfaaaguucgsasa		VPusUfscgaAfcUfUfuugcUfgGfgccaususu		AAAUGGCCCAGCAAAAGUUCGAG	
AD-1735856	asgsacgcCfaAfAfGfccaugcggsusa		VPusAfsccgCfaUfGfgcuuUfgGfcgucuscsg		CGAGACGCCAAAGCCAUGCGGUC	
AD-1735857	csasgcuaAfuGfCfAfccaccucascsa		VPusGfsugaGfgUfGfgugcAfuUfagcugsasc		GUCAGCUAAUGCACCACCUCACU	
AD-1735858	gsgsaaaaGfcAfGfAfcggcgaausasa		VPusUfsauuCfgCfCfgucuGfcUfuuuccsusu		AAGGAAAAGCAGACGGCGAAUAU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia antisentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1735859	gscsuuugCfuGfGfGfuagugagcsusa		VPusAfsgcuCfaCfUfaccAfgCfaaagcsasg		CUGCUUUGCUGGGUAGUGAGCUC	
AD-1735860	asasaugaAfaCfAfGfauucugausgsa		VPusCfsaucAfgAfAfucugUfuUfcauuuscsc		GGAAAUGAAACAGAUUCUGAUGG	

Tabla 16. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de INHBC que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1730493	UCUUCCAGGGCCUCUGGCAGU		6-26	ACUGCCAGAGGCCCUGGAAGAAG		4-26

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1730512	CAGGACAGAGUUGAGACCACU		27-47	AGUGGUCUCAACUCUGUCCUGGC		25-47
AD-1730529	CACAGCUGUUGAGACCCUGAU		44-64	AUCAGGGUCUCAACAGCUGUGGU		42-64
AD-1730554	GAGUCUGUAUUGCUCAAGAAU		69-89	AUUCUUGAGCAAUACAGACUCAG		67-89
AD-1730570	UGACCUCCUCAUUGCUUCUGU		105-125	ACAGAAGCAAUGAGGAGGUCAUU		103-125
AD-1730588	UGGCCUUUCUCCUCCUGGCUU		123-143	AAGCCAGGAGGAGAAAGGCCAGA		121-143
AD-1730606	CUCCAACCACAGUGGCCACUU		141-161	AAGUGGCCACUGUGGUUGGAGCC		139-161

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1730636	GCGGUCAGUGUCCAGCAUGUU		171-191	AACAUGCUGGACACUGACCGCCA		169-191
AD-1730643	ACCUUGGAACUGGAGAGCCAU		200-220	AUGGCUCUCCAGUUCCAAGGUGG		198-220
AD-1730667	GAGCUGCUUCUUGAUCUGGCU		224-244	AGCCAGAUCAAGAAGCAGCUCCC		222-244
AD-1730691	AGAAGCAUCUUGGACAAGCUU		248-268	AAGCUUGUCCAAGAUGCUUCUCU		246-268
AD-1730726	CCAACACUGAACCGCCCUGUU		284-304	AACAGGGCGGUUCAGUGUUGGGC		282-304
AD-1730749	CAGAGCUGCUUUGAGGACUGU		307-327	ACAGUCCUCAAAGCAGCUCUGGA		305-327

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1730765	ACUGCACUGCAGCACCUCCAU		323-343	AUGGAGGUGCUGCAGUGCAGUCC		321-343
AD-1730769	GCACUUCUAGAGGACAACAGU		359-379	ACUGUUGUCCUCUAGAAGUGCCC		357-379
AD-1730790	GAACAGGAAUGUGAAAUCAUU		380-400	AAUGAUUUCACAUUCCUGUUCCC		378-400
AD-1730807	CAUCAGCUUUGCUGAGACAGU		397-417	ACUGUCUCAGCAAAGCUGAUGAU		395-417
AD-1730825	AGGCCUCUCCACCAUCAACCU		415-435	AGGUUGAUGGUGGAGAGGCCUGU		413-435
AD-1730841	AACCAGACUCGUCUUGAUUUU		431-451	AAAAUCAAGACGAGUCUGGUUGA		429-451

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1730857	AUUUUCACUUCUCCUCUGAUU		447-467	AAUCAGAGGAGAAGUGAAAAUCA		445-467
AD-1730873	UGAUAGAACUGCUGGUGACAU		463-483	AUGUCACCAGCAGUUCUAUCAGA		461-483
AD-1730910	AGUCUCAUGUUCUUUGUGCAU		500-520	AUGCACAAAGAACAUGAGACUGG		498-520
AD-1730926	UGCAGCUCCCUUCCAAUACCU		516-536	AGGUAUUGGAAGGGAGCUGCACA		514-536
AD-1730942	UACCACUUGGACCUUGAAAGU		532-552	ACUUUCAAGGUCCAAGUGGUAUU		530-552
AD-1730958	AAAGUGAGAGUCCUUGUGCUU		548-568	AAGCACAAGGACUCUCACUUUCA		546-568

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1730982	CCACAUAAUACCAACCUCACU		572-592	AGUGAGGUUGGUAUUAUGUGGAC		570-592
AD-1731003	UUGGCUACUCAGUACCUGCUU		593-613	AAGCAGGUACUGAGUAGCCAAGG		591-613
AD-1731019	UGCUGGAGGUGGAUGCCAGUU		609-629	AACUGGCAUCCACCUCCAGCAGG		607-629
AD-1731035	CAGUGGCUGGCAUCAACUCCU		625-645	AGGAGUUGAUGCCAGCCACUGGC		623-645
AD-1731042	CCUGAAGCUCAAGCUGCCUGU		653-673	ACAGGCAGCUUGAGCUUCAGGCC		651-673
AD-1731064	GAGCUGGUACUUGAAGGCCAU		695-715	AUGGCCUUCAAGUACCAGCUCCA		693-715

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1731088	GCCCAGAGCUCAGUCAUCCUU		719-739	AAGGAUGACUGAGCUCUGGGCUA		717-739
AD-1731117	UGCCCAUAGGCCUUUUGUGGU		748-768	ACCACAAAAGGCCUAUGGGCAGC		746-768
AD-1731134	UGGCAGCCCGGGUGAGAGUUU		765-785	AAACUCUCACCCGGGCUGCCACA		763-785
AD-1731137	GCAAACACCAGAUUCACCGAU		789-809	AUCGGUGAAUCUGGUGUUUGCCC		787-809
AD-1731156	ACGAGGCAUCGACUGCCAAGU		808-828	ACUUGGCAGUCGAUGCCUCGUCG		806-828
AD-1731173	AAGGAGGGUCCAGGAUGUGCU		825-845	AGCACAUCCUGGACCCUCCUUGG		823-845

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731189	GUGCUGUCGACAAGAGUUUUU		841-861	AAAAACUCUUGUCGACAGCACAU		839-861
AD-1731205	UUUUUUGUGGACUUCCGUGAU		857-877	AUCACGGAAGUCCACAAAAAACU		855-877
AD-1731234	GCACGACUGGAUCAUCCAGCU		886-906	AGCUGGAUGAUCCAGUCGUGCCA		884-906
AD-1731264	CGCCAUGAACUUCUGCAUAGU		916-936	ACUAUGCAGAAGUUCAUGGCGUA		914-936
AD-1731289	UGCCCACUACACAUAGCAGGU		941-961	ACCUGCUAUGUGUAGUGGGCACU		939-961
AD-1731307	GGCAUGCCUGGUAUUGCUGCU		959-979	AGCAGCAAUACCAGGCAUGCCUG		957-979

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1731323	CUGCCUCCUUUCACACUGCAU		975-995	AUGCAGUGUGAAAGGAGGCAGCA		973-995
AD-1731340	GCAGUGCUCAAUCUUCUCAAU		992-1012	AUUGAGAAGAUUGAGCACUGCAG		990-1012
AD-1731358	AAGGCCAACACAGCUGCAGGU		1010-1030	ACCUGCAGCUGUGUUGGCCUUGA		1008-1030
AD-1731371	GCUCAUGCUGUGUACCCACGU		1044-1064	ACGUGGGUACACAGCAUGAGCCC		1042-1064
AD-1731380	GUCUCUGCUCUAUUAUGACAU		1078-1098	AUGUCAUAAUAGAGCAGAGACAG		1076-1098
AD-1731398	GACAGGGACAGCAACAUUGUU		1094-1114	AACAAUGUUGCUGUCCCUGUCAU		1092-1114

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731415	UGUCAAGACUGACAUACCUGU		1111-1131	ACAGGUAUGUCAGUCUUGACAAU		1109-1131
AD-1731431	CCUGACAUGGUAGUAGAGGCU		1127-1147	AGCCUCUACUACCAUGUCAGGUA		1125-1147
AD-1731457	AGUUAGUCUAUGUGUGGUAUU		1157-1177	AAUACCACACAUAGACUAACUGC		1155-1177
AD-1731484	CCAAGGUUGCAUGGGAAAACU		1184-1204	AGUUUUCCCAUGCAACCUUGGGC		1182-1204
AD-1731492	ACAGAAGUGCACUUCCUUGAU		1212-1232	AUCAAGGAAGUGCACUUCUGUAG		1210-1232
AD-1731511	AGAGGAGGGAAUGACCUCAUU		1231-1251	AAUGAGGUCAUUCCCUCCUCUCA		1229-1251

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731527	UCAUUCUCUGUCCAGAAUGUU		1247-1267	AACAUUCUGGACAGAGAAUGAGG		1245-1267
AD-1731545	GUGGACUCCCUCUUCCUGAGU		1265-1285	ACUCAGGAAGAGGGAGUCCACAU		1263-1285
AD-1731562	GAGCAUCUUAUGGAAAUUACU		1282-1302	AGUAAUUUCCAUAAGAUGCUCAG		1280-1302
AD-1731564	CACCUUUGACUUGAAGAAACU		1304-1324	AGUUUCUUCAAGUCAAAGGUGGG		1302-1324
AD-1731584	CUUCAUCUAAAGCAAGUCACU		1324-1344	AGUGACUUGCUUUAGAUGAAGGU		1322-1344
AD-1731600	UCACUGUGCCAUCUUCCUGAU		1340-1360	AUCAGGAAGAUGGCACAGUGACU		1338-1360

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731618	GACCACUACCCUCUUUCCUAU		1358-1378	AUAGGAAAGAGGGUAGUGGUCAG		1356-1378
AD-1731646	UCCAUCCCGCUAGUCCAUCCU		1386-1406	AGGAUGGACUAGCGGGAUGGACU		1384-1406
AD-1731671	ACCCAUCUCCAACCAUGAGCU		1431-1451	AGCUCAUGGUUGGAGAUGGGUCU		1429-1451
AD-1731687	GAGCAAUGCCAUCUGGUUCCU		1447-1467	AGGAACCAGAUGGCAUUGCUCAU		1445-1467
AD-1731704	UCCCAGGCAAAGACACCCUUU		1464-1484	AAAGGGUGUCUUUGCCUGGGAAC		1462-1484
AD-1731720	CCUUAGCUCACCUUUAAUAGU		1480-1500	ACUAUUAAAGGUGAGCUAAGGGU		1478-1500

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731728	ACCCACUAUGCCUUCCUGUCU		1508-1528	AGACAGGAAGGCAUAGUGGGUUA		1506-1528
AD-1731745	GUCCUUUCUACUCAAUGGUCU		1525-1545	AGACCAUUGAGUAGAAAGGACAG		1523-1545
AD-1731750	UCCAAGAUGAGUUGACACAAU		1550-1570	AUUGUGUCAACUCAUCUUGGAGU		1548-1570
AD-1731753	CAAUUUUUGUGGAUCUCCAGU		1580-1600	ACUGGAGAUCCACAAAAAUUGGG		1578-1600
AD-1731782	UCUUUGGAUUCACCAAAGUUU		1609-1629	AAACUUUGGUGAAUCCAAAGAAG		1607-1629
AD-1731813	UGCCCAAAAUAGAGGCUUACU		1640-1660	AGUAAGCCUCUAUUUUGGGCAGC		1638-1660

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731819	CUGUCCUUCUUAGUUGUCCAU		1685-1705	AUGGACAACUAAGAAGGACAGGG		1683-1705
AD-1731842	GAACUACUAAAGCUCUCUUUU		1708-1728	AAAAGAGAGCUUUAGUAGUUCAC		1706-1728
AD-1731858	CUUUGCAUACCUUCAUCCAUU		1724-1744	AAUGGAUGAAGGUAUGCAAAGAG		1722-1744
AD-1731874	CCAUUUUUUGUCCUUCUCUGU		1740-1760	ACAGAGAAGGACAAAAAAUGGAU		1738-1760
AD-1731890	GCCUUUCUCUAUGCCCUUAAU		1759-1779	AUUAAGGGCAUAGAGAAAGGCAG		1757-1779
AD-1731906	UUAAGGGCUGACUUGCCUGAU		1775-1795	AUCAGGCAAGUCAGCCCUUAAGG		1773-1795

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1731923	UGAGCUCUAUCACCUGAGCUU		1792-1812	AAGCUCAGGUGAUAGAGCUCAGG		1790-1812
AD-1731932	UCUGGCUUCCUGCUGAGGUCU		1821-1841	AGACCUCAGCAGGAAGCCAGAGG		1819-1841
AD-1731958	UUUCUUAUCCCUGUUCCCUCU		1847-1867	AGAGGGAACAGGGAUAAGAAAUG		1845-1867
AD-1731978	UCUGUCUAGGUGUCAUGGUUU		1867-1887	AAACCAUGACACCUAGACAGAGA		1865-1887
AD-1731997	UCUGUGUAACUGUGGCUAUUU		1886-1906	AAAUAGCCACAGUUACACAGAAC		1884-1906
AD-1732013	UAUUCUGUGUCCCUACACUAU		1902-1922	AUAGUGUAGGGACACAGAAUAGC		1900-1922

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732031	GCCUACAUUCUGAUAUAACUU		1953-1973	AAGUUAUAUCAGAAUGUAGGCAG		1951-1973
AD-1732048	CCUAAAGGCUUUCUAUCUUGU		1991-2011	ACAAGAUAGAAAGCCUUUAGGAC		1989-2011
AD-1732062	CUCAACAUCUCAUACUGGUUU		2025-2045	AAACCAGUAUGAGAUGUUGAGGC		2023-2045
AD-1732078	GGUUCCCUUAACUCUGCCUAU		2041-2061	AUAGGCAGAGUUAAGGGAACCAG		2039-2061
AD-1732094	CCUAUACCUCUGUAAAUAAUU		2057-2077	AAUUAUUUACAGAGGUAUAGGCA		2055-2077
AD-1732110	UAAUUCCUUCACUAAGUUCUU		2073-2093	AAGAACUUAGUGAAGGAAUUAUU		2071-2093

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732157	AAAGUCCUCUAUCUCCUACAU		2120-2140	AUGUAGGAGAUAGAGGACUUUUC		2118-2140
AD-1732173	UACAAGGGCCCUAACUGGCAU		2136-2156	AUGCCAGUUAGGGCCCUUGUAGG		2134-2156
AD-1732176	CAGAUGACACAGAGCCUGCCU		2159-2179	AGGCAGGCUCUGUGUCAUCUGGG		2157-2179
AD-1732195	CUGCUUAUGCUGUAGUCUGCU		2178-2198	AGCAGACUACAGCAUAAGCAGGC		2176-2198
AD-1732217	ACUCUGCUGUCUCUUCACAUU		2200-2220	AAUGUGAAGAGACAGCAGAGUAG		2198-2220
AD-1732235	AUGGUCUCCUCAGAACUGAAU		2218-2238	AUUCAGUUCUGAGGAGACCAUGU		2216-2238

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732253	AACUAUUGUAUCCAUCUCACU		2236-2256	AGUGAGAUGGAUACAAUAGUUCA		2234-2256
AD-1732269	UCACACUUUAUGCCUCUUCUU		2252-2272	AAGAAGAGGCAUAAAGUGUGAGA		2250-2272
AD-1732291	AUCCUUCCAGAACCAUCUUUU		2294-2314	AAAAGAUGGUUCUGGAAGGAUGG		2292-2314
AD-1732308	UUUGAGGUCUCAUGGCUAAUU		2311-2331	AAUUAGCCAUGAGACCUCAAAGA		2309-2331
AD-1732335	UAGGCUUUACCUGUUCCCUCU		2338-2358	AGAGGGAACAGGUAAAGCCUAGG		2336-2358
AD-1732353	UCUGUAAUCCCUCCAAAAGAU		2356-2376	AUCUUUUGGAGGGAUUACAGAGG		2354-2376

Nombre dúplex	**Secuencia sentido de 5’ a 3’**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**	**Secuencia antisentido de 5’ a 3**	**SEQ ID NO:**	**Rango en NM_005538, 4**
AD-1732372	AUGAGACAGAUCUAUGCUUGU		2375-2395	ACAAGCAUAGAUCUGUCUCAUCU		2373-2395
AD-1732389	UUGGUCAUCCAGUAAACUGAU		2392-2412	AUCAGUUUACUGGAUGACCAAGC		2390-2412
AD-1732415	GUGGGCACGCAAGUGUGGGAU		2418-2438	AUCCCACACUUGCGUGCCCACAG		2416-2438
AD-1732440	AGGCAUGCUCAGAGCUGGCUU		2443-2463	AAGCCAGCUCUGAGCAUGCCUCU		2441-2463
AD-1732469	UCUGACUUGCCUUCCUUUCAU		2472-2492	AUGAAAGGAAGGCAAGUCAGAGG		2470-2492
AD-1732479	UGCUCCACCCAGGAGUCCUGU		2503-2523	ACAGGACUCCUGGGUGGAGCACU		2501-2523

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732500	CUGGAAGCUGGAAUGGGCAAU		2524-2544	AUUGCCCAUUCCAGCUUCCAGGC		2522-2544
AD-1732520	GGGCUGCUGGAGUGGGACAGU		2544-2564	ACUGUCCCACUCCAGCAGCCCUU		2542-2564
AD-1732533	CAGGGAGAAGAGGAAGGCCUU		2561-2581	AAGGCCUUCCUCUUCUCCCUGUC		2559-2581
AD-1732549	GCCUGGAUGAGGAGAGGGUGU		2577-2597	ACACCCUCUCCUCAUCCAGGCCU		2575-2597
AD-1732565	GUGGCAUUUGCUCUGAGACUU		2594-2614	AAGUCUCAGAGCAAAUGCCACCC		2592-2614
AD-1732584	UGGGUCCUUUUUAGACCUUUU		2613-2633	AAAAGGUCUAAAAAGGACCCAGU		2611-2633

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732604	CUCCCUUUGGCUGGACAGUCU		2654-2674	AGACUGUCCAGCCAAAGGGAGGA		2652-2674
AD-1732625	UGAACCAUGAGGUCGAUAAUU		2675-2695	AAUUAUCGACCUCAUGGUUCAGG		2673-2695
AD-1732644	UGUCUGCAGCCCAAGGCCGAU		2694-2714	AUCGGCCUUGGGCUGCAGACAUU		2692-2714
AD-1732661	CGAGUUUGCGCAAAACCCAUU		2711-2731	AAUGGGUUUUGCGCAAACUCGGC		2709-2731
AD-1732677	CCAUGUGUUCUUUGGUAAACU		2727-2747	AGUUUACCAAAGAACACAUGGGU		2725-2747
AD-1732696	CGUGAUGUCUGUGUUUGCUCU		2746-2766	AGAGCAAACACAGACAUCACGUU		2744-2766

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732708	CUCCUAUGAGGGUAAGAGGUU		2779-2799	AACCUCUUACCCUCAUAGGAGGG		2777-2799
AD-1732728	CCCUGAAAUAGGAACCCUAGU		2799-2819	ACUAGGGUUCCUAUUUCAGGGAC		2797-2819
AD-1732744	CUAGAGGAGAAAGUCUGAAAU		2815-2835	AUUUCAGACUUUCUCCUCUAGGG		2813-2835
AD-1732757	GACUGUAAAUCUGAGCUUGAU		2849-2869	AUCAAGCUCAGAUUUACAGUCCC		2847-2869
AD-1732786	GAGCAACCCAUGGAAGUUAUU		2878-2898	AAUAACUUCCAUGGGUUGCUCAG		2876-2898
AD-1732807	CCACCUUUGACUUGAGGAGAU		2899-2919	AUCUCCUCAAGUCAAAGGUGGGA		2897-2919

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732827	CCUUCAUCUAAGGAGAAUCUU		2919-2939	AAGAUUCUCCUUAGAUGAAGGUC		2917-2939
AD-1732849	GGAGGCCUUCUGGUGUCUCCU		2941-2961	AGGAGACACCAGAAGGCCUCCUU		2939-2961
AD-1732865	UCCCAAUUACAGCUUAGUCUU		2995-3015	AAGACUAAGCUGUAAUUGGGAAG		2993-3015
AD-1732881	GUCUCCAGGGCUAGGACUGGU		3011-3031	ACCAGUCCUAGCCCUGGAGACUA		3009-3031
AD-1732885	AAGCAAAGUGAGUCAUUCACU		3035-3055	AGUGAAUGACUCACUUUGCUUUA		3033-3055
AD-1732890	GUGGUGAACAAUUUAUUAAUU		3079-3099	AAUUAAUAAAUUGUUCACCACCC		3077-3099

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4	Secuencia antisentido de 5’ a 3	SEQ ID NO:	Rango en NM_005538, 4
AD-1732908	UAGGACUUUAAUGCAAUAUUU		3104-3124	AAAUAUUGCAUUAAAGUCCUAUC		3102-3124
AD-1732940	GAACAAAAUAGCCUACUUUUU		3160-3180	AAAAAGUAGGCUAUUUUGUUCAU		3158-3180

Tabla 17. Secuencias de cadena de sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de INHBC que comprenden un ligando de direccionamiento derivado de GalNAc

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1730493	uscsuuccAfgGfGfCfcucuggcaguL96		asCfsugcCfaGfAfggccCfuGfgaagasasg		CUUCUUCCAGGGCCUCUGGCAGC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1730512	csasggacAfgAfGfUfugagaccacuL96		asGfsuggUfcUfCfaacuCfuGfuccugsgsc		GCCAGGACAGAGUUGAGACCACA	
AD-1730529	csascagcUfgUfUfGfagacccugauL96		asUfscagGfgUfCfucaaCfaGfcugugsgsu		ACCACAGCUGUUGAGACCCUGAG	
AD-1730554	gsasgucuGfuAfUfUfgcucaagaauL96		asUfsucuUfgAfGfcaauAfcAfgacucsasg		CUGAGUCUGUAUUGCUCAAGAAG	
AD-1730570	usgsaccuCfcUfCfAfuugcuucuguL96		asCfsagaAfgCfAfaugaGfgAfggucasusu		AAUGACCUCCUCAUUGCUUCUGG	
AD-1730588	usgsgccuUfuCfUfCfcuccuggcuuL96		asAfsgccAfgGfAfggagAfaAfggccasgsa		UCUGGCCUUUCUCCUCCUGGCUC	
AD-1730606	csusccaaCfcAfCfAfguggccacuuL96		asAfsgugGfcCfAfcuguGfgUfuggagscsc		GGCUCCAACCACAGUGGCCACUC	
AD-1730636	gscsggucAfgUfGfUfccagcauguuL96		asAfscauGfcUfGfgacaCfuGfaccgcscsa		UGGCGGUCAGUGUCCAGCAUGUG	
AD-1730643	ascscuugGfaAfCfUfggagagccauL96		asUfsggcUfcUfCfcaguUfcCfaaggusgsg		CCACCUUGGAACUGGAGAGCCAG	
AD-1730667	gsasgcugCfuUfCfUfugaucuggcuL96		asGfsccaGfaUfCfaagaAfgCfagcucscsc		GGGAGCUGCUUCUUGAUCUGGCC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1730691	asgsaagcAfuCfUfUfggacaagcuuL96		asAfsgcuUfgUfCfcaagAfuGfcuucuscsu		AGAGAAGCAUCUUGGACAAGCUG	
AD-1730726	cscsaacaCfuGfAfAfccgcccuguuL96		asAfscagGfgCfGfguucAfgUfguuggsgsc		GCCCAACACUGAACCGCCCUGUG	
AD-1730749	csasgagcUfgCfUfUfugaggacuguL96		asCfsaguCfcUfCfaaagCfaGfcucugsgsa		UCCAGAGCUGCUUUGAGGACUGC	
AD-1730765	ascsugcaCfuGfCfAfgcaccuccauL96		asUfsggaGfgUfGfcugcAfgUfgcaguscsc		GGACUGCACUGCAGCACCUCCAC	
AD-1730769	gscsacuuCfuAfGfAfggacaacaguL96		asCfsuguUfgUfCfcucuAfgAfagugcscsc		GGGCACUUCUAGAGGACAACAGG	
AD-1730790	gsasacagGfaAfUfGfugaaaucauuL96		asAfsugaUfuUfCfacauUfcCfuguucscsc		GGGAACAGGAAUGUGAAAUCAUC	
AD-1730807	csasucagCfuUfUfGfcugagacaguL96		asCfsuguCfuCfAfgcaaAfgCfugaugsasu		AUCAUCAGCUUUGCUGAGACAGG	
AD-1730825	asgsgccuCfuCfCfAfccaucaaccuL96		asGfsguuGfaUfGfguggAfgAfggccusgsu		ACAGGCCUCUCCACCAUCAACCA	
AD-1730841	asasccagAfcUfCfGfucuugauuuuL96		asAfsaauCfaAfGfacgaGfuCfugguusgsa		UCAACCAGACUCGUCUUGAUUUU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1730857	asususuucAfcUfUfCfuccucugauuL96		asAfsucaGfaGfGfagaaGfuGfaaaauscsa		UGAUUUUCACUUCUCCUCUGAUA	
AD-1730873	usgsauagAfaCfUfGfcuggugacauL96		asUfsgucAfcCfAfgcagUfuCfuaucasgsa		UCUGAUAGAACUGCUGGUGACAG	
AD-1730910	asgsucucAfuGfUfUfcuuugugcauL96		asUfsgcaCfaAfAfgaacAfuGfagacusgsg		CCAGUCUCAUGUUCUUUGUGCAG	
AD-1730926	usgscagcUfcCfCfUfuccaauaccuL96		asGfsguaUfuGfGfaaggGfaGfcugcascsa		UGUGCAGCUCCCUUCCAAUACCA	
AD-1730942	usasccacUfuGfGfAfccuugaaaguL96		asCfsuuuCfaAfGfguccAfaGfugguasusu		AAUACCACUUGGACCUUGAAAGU	
AD-1730958	asasagugAfgAfGfUfccuugugcuuL96		asAfsgcaCfaAfGfgacuCfuCfacuuuscsa		UGAAAGUGAGAGUCCUUGUGCUG	
AD-1730982	cscsacauAfaUfAfCfcaaccucacuL96		asGfsugaGfgUfUfgguaUfuAfuguggsasc		GUCCACAUAAUACCAACCUCACC	
AD-1731003	ususggcuAfcUfCfAfguaccugcuuL96		asAfsgcaGfgUfAfcugaGfuAfgccaasgsg		CCUUGGCUACUCAGUACCUGCUG	
AD-1731019	usgscuggAfgGfUfGfgaugccaguuL96		asAfscugGfcAfUfccacCfuCfcagcasgsg		CCUGCUGGAGGUGGAUGCCAGUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731035	csasguggCfuGfGfCfaucaacuccuL96		asGfsgagUfuGfAfugccAfgCfcacugsgsc		GCCAGUGGCUGGCAUCAACUCCC	
AD-1731042	cscsugaaGfcUfCfAfagcugccuguL96		asCfsaggCfaGfCfuugaGfcUfucaggscsc		GGCCUGAAGCUCAAGCUGCCUGC	
AD-1731064	gsasgcugGfuAfCfUfugaaggccauL96		asUfsggcCfuUfCfaaguAfcCfagcucscsa		UGGAGCUGGUACUUGAAGGCCAG	
AD-1731088	gscsccagAfgCfUfCfagucauccuuL96		asAfsggaUfgAfCfugagCfuCfugggcsusa		UAGCCCAGAGCUCAGUCAUCCUG	
AD-1731117	usgscccaUfaGfGfCfcuuuugugguL96		asCfscacAfaAfAfggccUfaUfgggcasgsc		GCUGCCCAUAGGCCUUUUGUGGC	
AD-1731134	usgsgcagCfcCfGfGfgugagaguuuL96		asAfsacuCfuCfAfcccgGfgCfugccascsa		UGUGGCAGCCCGGGUGAGAGUUG	
AD-1731137	gscsaaacAfcCfAfGfauucaccgauL96		asUfscggUfgAfAfucugGfuGfuuugcscsc		GGGCAAACACCAGAUUCACCGAC	
AD-1731156	ascsgaggCfaUfCfGfacugccaaguL96		asCfsuugGfcAfGfucgaUfgCfcucguscsg		CGACGAGGCAUCGACUGCCAAGG	
AD-1731173	asasggagGfgUfCfCfaggaugugcuL96		asGfscacAfuCfCfuggaCfcCfuccuusgsg		CCAAGGAGGGUCCAGGAUGUGCU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731189	gsusgcugUfcGfAfCfaagaguuuuuL96		asAfsaaaCfuCfUfugucGfaCfagcacsasu		AUGUGCUGUCGACAAGAGUUUUU	
AD-1731205	ususuuuuGfuGfGfAfcuuccgugauL96		asUfscacGfgAfAfguccAfcAfaaaaascsu		AGUUUUUUGUGGACUUCCGUGAG	
AD-1731234	gscsacgaCfuGfGfAfucauccagcuL96		asGfscugGfaUfGfauccAfgUfcgugcscsa		UGGCACGACUGGAUCAUCCAGCC	
AD-1731264	csgsccauGfaAfCfUfucugcauaguL96		asCfsuauGfcAfGfaaguUfcAfuggcgsusa		UACGCCAUGAACUUCUGCAUAGG	
AD-1731289	usgscccaCfuAfCfAfcauagcagguL96		asCfscugCfuAfUfguguAfgUfgggcascsu		AGUGCCCACUACACAUAGCAGGC	
AD-1731307	gsgscaugCfcUfGfGfuauugcugcuL96		asGfscagCfaAfUfaccaGfgCfaugccsusg		CAGGCAUGCCUGGUAUUGCUGCC	
AD-1731323	csusgccuCfcUfUfUfcacacugcauL96		asUfsgcaGfuGfUfgaaaGfgAfggcagscsa		UGCUGCCUCCUUUCACACUGCAG	
AD-1731340	gscsagugCfuCfAfAfucuucucaauL96		asUfsugaGfaAfGfauugAfgCfacugcsasg		CUGCAGUGCUCAAUCUUCUCAAG	
AD-1731358	asasggccAfaCfAfCfagcugcagguL96		asCfscugCfaGfCfuguGfuGfgccuusgsa		UCAAGGCCAACACAGCUGCAGGC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731371	gscsucauGfcUfGfUfguacccacguL96		asCfsgugGfgUfAfcacaGfcAfugagcscsc		GGGCUCAUGCUGUGUACCCACGG	
AD-1731380	gsuscucuGfcUfCfUfauuaugacauL96		asUfsgucAfuAfAfuagaGfcAfgagacsasg		CUGUCUCUGCUCUAUUAUGACAG	
AD-1731398	gsascaggGfaCfAfGfcaacauuguuL96		asAfscaaUfgUfUfgcugUfcCfcugucsasu		AUGACAGGGACAGCAACAUUGUC	
AD-1731415	usgsucaaGfaCfUfGfacauaccuguL96		asCfsaggUfaUfGfucagUfcUfugacasasu		AUUGUCAAGACUGACAUACCUGA	
AD-1731431	cscsugacAfuGfGfUfaguagaggcuL96		asGfsccuCfuAfCfuaccAfuGfucaggsusa		UACCUGACAUGGUAGUAGAGGCC	
AD-1731457	asgsuuagUfcUfAfUfgugugguauuL96		asAfsuacCfaCfAfcauaGfaCfuaacusgsc		GCAGUUAGUCUAUGUGUGGUAUG	
AD-1731484	cscsaaggUfuGfCfAfugggaaaacuL96		asGfsuuuUfcCfCfaugcAfaCfcuuggsgsc		GCCCAAGGUUGCAUGGGAAAACA	
AD-1731492	ascsagaaGfuGfCfAfcuuccuugauL96		asUfscaaGfgAfAfgugcAfcUfucugusasg		CUACAGAAGUGCACUUCCUUGAG	
AD-1731511	asgsaggaGfgGfAfAfugaccucauuL96		asAfsugaGfgUfCfauucCfcUfccucuscsa		UGAGAGGAGGGAAUGACCUCAUU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731527	uscsauucUfcUfGfUfccagaauguuL96		asAfscauUfcUfGfgacaGfaGfaaugasgsg		CCUCAUUCUCUGUCCAGAAUGUG	
AD-1731545	gsusggacUfcCfCfUfcuuccugaguL96		asCfsucaGfgAfAfgaggGfaGfuccacsasu		AUGUGGACUCCCUCUUCCUGAGC	
AD-1731562	gsasgcauCfuUfAfUfggaaauuacuL96		asGfsuaaUfuUfCfcauaAfgAfugcucsasg		CUGAGCAUCUUAUGGAAAUUACC	
AD-1731564	csasccuuUfgAfCfUfugaagaaacuL96		asGfsuuuCfuUfCfaaguCfaAfaggugsgsg		CCCACCUUUGACUUGAAGAAACC	
AD-1731584	csusucauCfuAfAfAfgcaagucacuL96		asGfsugaCfuUfGfcuuuAfgAfugaagsgsu		ACCUUCAUCUAAAGCAAGUCACU	
AD-1731600	uscsacugUfgCfCfAfucuuccugauL96		asUfscagGfaAfGfauggCfaCfagugascsu		AGUCACUGUGCCAUCUUCCUGAC	
AD-1731618	gsasccacUfaCfCfCfucuuuccuauL96		asUfsaggAfaAfGfaggUfaGfuggucsasg		CUGACCACUACCCUCUUUCCUAG	
AD-1731646	uscscaucCfcGfCfUfaguccauccuL96		asGfsgauGfgAfCfuagcGfgGfauggascsu		AGUCCAUCCCGCUAGUCCAUCCC	
AD-1731671	ascsccauCfuCfCfAfaccaugagcuL96		asGfscucAfuGfGfuuggAfgAfuggguscsu		AGACCCAUCUCCAACCAUGAGCA	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731687	gsasgcaaUfgCfCfAfucugguuccuL96		asGfsgaaCfcAfGfauggCfaUfugcucsasu		AUGAGCAAUGCCAUCUGGUUCCC	
AD-1731704	uscsccagGfcAfAfAfgacacccuuuL96		asAfsaggGfuGfUfcuuuGfcCfugggasasc		GUUCCCAGGCAAAGACACCCUUA	
AD-1731720	cscsuuagCfuCfAfCfcuuuaauaguL96		asCfsuauUfaAfAfggugAfgCfuaaggsgsu		ACCCUUAGCUCACCUUUAAUAGA	
AD-1731728	ascsccacUfaUfGfCfcuuccugucuL96		asGfsacaGfgAfAfggcaUfaGfugggususa		UAACCCACUAUGCCUUCCUGUCC	
AD-1731745	gsusccuuUfcUfAfCfucaauggucuL96		asGfsaccAfuUfGfaguaGfaAfaggacsasg		CUGUCCUUUCUACUCAAUGGUCC	
AD-1731750	uscscaagAfuGfAfGfuugacacaauL96		asUfsuguGfuCfAfacucAfuCfuuggasgsu		ACUCCAAGAUGAGUUGACACAAC	
AD-1731753	csasauuuUfuGfUfGfgaucuccaguL96		asCfsuggAfgAfUfccacAfaAfaauugsgsg		CCCAAUUUUUGUGGAUCUCCAGA	
AD-1731782	uscsuuugGfaUfUfCfaccaaaguuuL96		asAfsacuUfuGfGfugaaUfcCfaaagasasg		CUUCUUUGGAUUCACCAAAGUUU	
AD-1731813	usgscccaAfaAfUfAfgaggcuuacuL96		asGfsuaaGfcCfUfcuauUfuUfgggcasgsc		GCUGCCCAAAAUAGAGGCUUACC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5' a 3'	SEQ ID NO:
AD-1731819	csusguccUfuCfUfUfaguuguccauL96		asUfsggaCfaAfCfuaagAfaGfgacagsgsg		CCCUGUCCUUCUUAGUUGUCCAG	
AD-1731842	gsasacuaCfuAfAfAfgcucucuuuuL96		asAfsaagAfgAfGfcuuAfgUfaguucsasc		GUGAACUACUAAAGCUCUCUUUG	
AD-1731858	csusuugcAfuAfCfCfuucauccauuL96		asAfsuggAfuGfAfagguAfuGfcaaagsasg		CUCUUUGCAUACCUUCAUCCAUU	
AD-1731874	cscsauuuUfuUfGfUfccuucucuguL96		asCfsagaGfaAfGfgacaAfaAfaauggsasu		AUCCAUUUUUUGUCCUUCUCUGC	
AD-1731890	gscscuuuCfuCfUfAfugcccuuaauL96		asUfsuaaGfgGfCfauagAfgAfaaggcsasg		CUGCCUUUCUCUAUGCCCUUAAG	
AD-1731906	ususaaggGfcUfGfAfcuugccugauL96		asUfscagGfcAfAfgucaGfcCfcuuaasgsg		CCUUAAGGGCUGACUUGCCUGAG	
AD-1731923	usgsagcuCfuAfUfCfaccugagcuuL96		asAfsgcuCfaGfGfugauAfgAfgcucasgsg		CCUGAGCUCUAUCACCUGAGCUC	
AD-1731932	uscsuggcUfuCfCfUfgcugaggucuL96		asGfsaccUfcAfGfcaggAfaGfccagasgsg		CCUCUGGCUUCCUGCUGAGGUCA	
AD-1731958	ususucuuAfuCfCfCfuguucccucuL96		asGfsaggGfaAfCfagggAfuAfagaaasusg		CAUUUCUUAUCCCUGUUCCCUCU	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1731978	uscsugucUfaGfGfUfgucaugguuuL96		asAfsaccAfuGfAfcaccUfaGfacagasgsa		UCUCUGUCUAGGUGUCAUGGUUC	
AD-1731997	uscsugugUfaAfCfUfguggcuauuuL96		asAfsauaGfcCfAfcaguUfaCfacagasasc		GUUCUGUGUAACUGUGGCUAUUC	
AD-1732013	usasuucuGfuGfUfCfccuacacuauL96		asUfsaguGfuAfGfggacAfcAfgaauasgsc		GCUAUUCUGUGUCCCUACACUAC	
AD-1732031	gscscuacAfuUfCfUfgauauaacuuL96		asAfsguuAfuAfUfcagaAfuGfuaggcsasg		CUGCCUACAUUCUGAUAUAACUG	
AD-1732048	cscsuaaaGfgCfUfUfufucuaucuuguL96		asCfsaagAfuAfGfaaagCfcUfuuaggsasc		GUCCUAAAGGCUUUCUAUCUUGC	
AD-1732062	csuscaacAfuCfUfCfauacugguuuL96		asAfsaccAfgUfAfugagAfuGfuugagsgsc		GCCUCAACAUCUCAUACUGGUUC	
AD-1732078	gsgsuuccCfuUfAfAfcucugccuauL96		asUfsaggCfaGfAfguuaAfgGfgaaccsasg		CUGGUUCCCUUAACUCUGCCUAU	
AD-1732094	cscsuauaCfcUfCfUfguaaauaauuL96		asAfsuuaUfuUfAfcagaGfgUfauaggscsa		UGCCUAUACCUCUGUAAAUAAUU	
AD-1732110	usasauucCfuUfCfAfcuaaguucuuL96		asAfsgaaCfuUfAfgugaAfgGfaauuasusu		AAUAAUUCCUUCACUAAGUUCUC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1732157	asasagucCfuCfUfAfucuccuacauL96		asUfsguaGfgAfGfauagAfgGfacuuususc		GAAAAGUCCUCUAUCUCCUACAA	
AD-1732173	usascaagGfgCfCfCfuaacuggcauL96		asUfsgccAfgUfUfagggCfcCfuuguasgsg		CCUACAAGGGCCCUAACUGGCAC	
AD-1732176	csasgaugAfcAfCfAfgagccugccuL96		asGfsgcaGfgCfUfcuguGfuCfaucugsgsg		CCCAGAUGACACAGAGCCUGCCU	
AD-1732195	csusgcuuAfuGfCfUfguagucugcuL96		asGfscagAfcUfAfcagcAfuAfagcagsgsc		GCCUGCUUAUGCUGUAGUCUGCC	
AD-1732217	ascsucugCfuGfUfCfucuucacauuL96		asAfsuguGfaAfGfagacAfgCfagagusasg		CUACUCUGCUGUCUCUUCACAUG	
AD-1732235	asusggucUfcCfUfCfagaacugaauL96		asUfsucaGfuUfCfugagGfaGfaccausgsu		ACAUGGUCUCCUCAGAACUGAAC	
AD-1732253	asascuauUfgUfAfUfccaucucacuL96		asGfsugaGfaUfGfgauaCfaAfuaguuscsa		UGAACUAUUGUAUCCAUCUCACA	
AD-1732269	uscsacacUfuUfAfUfgccucuucuuL96		asAfsgaaGfaGfGfcauaAfaGfugugasgsa		UCUCACACUUUAUGCCUCUUCUU	
AD-1732291	asusccuuCfcAfGfAfaccaucuuuuL96		asAfsaagAfuGfGfuucuGfgAfaggausgsg		CCAUCCUUCCAGAACCAUCUUUG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1732308	ususugagGfuCfUfCfauggcuaauuL96		asAfsuuaGfcCfAfugagAfcCfucaaasgsa		UCUUUGAGGUCUCAUGGCUAAUA	
AD-1732335	usasggcuUfuAfCfCfuguucccucuL96		asGfsaggGfaAfCfagguAfaAfgccuasgsg		CCUAGGCUUUACCUGUUCCCUCU	
AD-1732353	uscsuguaAfuCfCfCfuccaaaagauL96		asUfscuuUfuGfGfagggAfuUfacagasgsg		CCUCUGUAAUCCCUCCAAAAGAU	
AD-1732372	asusgagaCfaGfAfUfcuaugcuuguL96		asCfsaagCfaUfAfgaucUfgUfcucauscsu		AGAUGAGACAGAUCUAUGCUUGG	
AD-1732389	ususggucAfuCfCfAfguaaacugauL96		asUfscagUfuUfAfcuggAfuGfaccaasgsc		GCUUGGUCAUCCAGUAAACUGAC	
AD-1732415	gsusgggcAfcGfCfAfagugugggauL96		asUfscccAfcAfCfuugcGfuGfcccacsasg		CUGUGGGCACGCAAGUGUGGGAG	
AD-1732440	asgsgcauGfcUfCfAfgagcuggcuuL96		asAfsgccAfgCfUfcugaGfcAfugccuscsu		AGAGGCAUGCUCAGAGCUGGCUG	
AD-1732469	uscsugacUfuGfCfCfuuccuuucauL96		asUfsgaaAfgGfAfaggcAfaGfucagasgsg		CCUCUGACUUGCCUUCCUUUCAC	
AD-1732479	usgscuccAfcCfCfAfggaguccuguL96		asCfsaggAfcUfCfcuggGfuGfgagcascsu		AGUGCUCCACCCAGGAGUCCUGC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1732500	csusggaaGfcUfGfGfaaugggcaauL96		asUfsugcCfcAfUfuccaGfcUfuccagsgsc		GCCUGGAAGCUGGAAUGGGCAAG	
AD-1732520	gsgsgcugCfuGfGfAfgugggacaguL96		asCfsuguCfcCfAfcuccAfgCfagcccsusu		AAGGGCUGCUGGAGUGGGACAGG	
AD-1732533	csasgggaGfaAfGfAfggaaggccuuL96		asAfsggcCfuUfCfcucuUfcUfcccugsusc		GACAGGGAGAAGAGGAAGGCCUG	
AD-1732549	gscscuggAfuGfAfGfgagaggguguL96		asCfsaccCfuCfUfccucAfuCfcaggcscsu		AGGCCUGGAUGAGGAGAGGGUGG	
AD-1732565	gsusggcaUfuUfGfCfucugagacuuL96		asAfsgucUfcAfGfagcaAfaUfgccacscsc		GGGUGGCAUUUGCUCUGAGACUG	
AD-1732584	usgsggucCfuUfUfUfuagaccuuuuL96		asAfsaagGfuCfUfaaaaAfgGfacccasgsu		ACUGGGUCCUUUUUAGACCUUUG	
AD-1732604	csuscccuUfuGfGfCfuggacagucuL96		asGfsacuGfuCfCfagccAfaAfgggagsgsa		UCCUCCCUUUGGCUGGACAGUCC	
AD-1732625	usgsaaccAfuGfAfGfgucgauaauuL96		asAfsuuaUfcGfAfccucAfuGfguucasgsg		CCUGAACCAUGAGGUCGAUAAUG	
AD-1732644	usgsucugCfaGfCfCfcaaggccgauL96		asUfscggCfcUfUfgggcUfgCfagacasusu		AAUGUCUGCAGCCCAAGGCCGAG	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5' a 3'	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5' a 3'	SEQ ID NO:
AD-1732661	csgsaguuUfgCfGfCfaaaacccauuL96		asAfsuggGfuUfUfugcgCfaAfacucgsgsc		GCCGAGUUUGCGCAAAACCCAUG	
AD-1732677	cscsauguGfuUfCfUfuugguaaacuL96		asGfsuuuAfcCfAfaagaAfcAfcauggsgsu		ACCCAUGUGUUCUUUGGUAAACG	
AD-1732696	csgsugauGfuCfUfGfuguuugcucuL96		asGfsagcAfaAfCfacagAfcAfucacgsusu		AACGUGAUGUCUGUGUUUGCUCA	
AD-1732708	csusccuaUfgAfGfGfguaagagguuL96		asAfsccuCfuUfAfcccuCfaUfaggagsgsg		CCCUCCUAUGAGGGUAAGAGGUC	
AD-1732728	cscscugaAfaUfAfGfgaacccuaguL96		asCfsuagGfgUfUfccuaUfuUfcagggsasc		GUCCCUGAAAUAGGAACCCUAGA	
AD-1732744	csusagagGfaGfAfAfagucugaaauL96		asUfsuucAfgAfCfuuucUfcCfucuagsgsg		CCCUAGAGGAGAAAGUCUGAAAA	
AD-1732757	gsascuguAfaAfUfCfugagcuugauL96		asUfscaaGfcUfCfagauUfuAfcagucscsc		GGGACUGUAAAUCUGAGCUUGAG	
AD-1732786	gsasgcaaCfcCfAfUfggaaguuauuL96		asAfsuaaCfuUfCfcaugGfgUfugcucsasg		CUGAGCAACCCAUGGAAGUUAUC	
AD-1732807	cscsaccuUfuGfAfCfuugaggagauL96		asUfscucCfuCfAfagucAfaAfgguggsgsa		UCCCACCUUUGACUUGAGGAGAC	

Nombre dúplex	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia sentido de 5’ a 3’	SEQ ID NO:	Secuencia diana de ARNm 5’ a 3’	SEQ ID NO:
AD-1732827	cscsuucaUfcUfAfAfggagaaucuuL96		asAfsgauUfcUfCfcuuaGfaUfgaaggsusc		GACCUUCAUCUAAGGAGAAUCUA	
AD-1732849	gsgsaggcCfuUfCfUfggugucuccuL96		asGfsgagAfcAfCfcagaAfgGfccuccsusu		AAGGAGGCCUUCUGGUGUCUCCC	
AD-1732865	uscsccaaUfuAfCfAfgcuuagucuuL96		asAfsgacUfaAfGfcuguAfaUfugggasasg		CUUCCCAAUUACAGCUUAGUCUC	
AD-1732881	gsuscuccAfgGfGfCfuaggacugguL96		asCfscagUfcCfUfagccCfuGfgagacsusa		UAGUCUCCAGGGCUAGGACUGGG	
AD-1732885	asasgcaaAfgUfGfAfgucauucacuL96		asGfsugaAfuGfAfcucaCfuUfugcuususa		UAAAGCAAAGUGAGUCAUUCACC	
AD-1732890	gsusggugAfaCfAfAfuuuauuaauuL96		asAfsuuaAfuAfAfauugUfuCfaccacscsc		GGGUGGUGAACAAUUUAUUAAUC	
AD-1732908	usasggacUfuUfAfAfugcaauauuuL96		asAfsauaUfuGfCfauuaAfaGfuccuasusc		GAUAGGACUUUAAUGCAAUAUUA	
AD-1732940	gsasacaaAfaUfAfGfccuacuuuuuL96		asAfsaaaGfuAfGfgcuaUfuUfuguucsasu		AUGAACAAAAUAGCCUACUUUUA	

Tabla 18. Cribad de dosis única de agentes de ARNbc dirigidos a INHBE en células Hep3b

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657845,1	111,502	7,324	91,264	6,933
AD-1657834,1	73,740	4,726	60,700	3,044
AD-1657822,1	44,254	6,361	31,710	2,225
AD-1657811,1	57,311	6,952	42,989	3,234
AD-1657793,1	57,109	9,054	57,657	1,772

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657776,1	31,680	4,646	29,169	6,609
AD-1657760,1	20,839	4,152	19,336	1,898
AD-1657744,1	34,473	7,839	30,596	0,788
AD-1657741,1	74,347	14,701	74,106	5,550
AD-1657727,1	72,423	11,797	80,936	2,697
AD-1657716,1	22,638	3,700	23,912	6,962
AD-1657704,1	28,552	6,159	28,798	6,146
AD-1657687,1	54,039	9,112	54,137	1,783
AD-1657674,1	47,061	4,830	43,380	3,109

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657653,1	31,466	2,523	32,508	1,736
AD-1657641,1	24,346	3,640	25,044	1,349
AD-1657615,1	48,959	8,120	56,602	4,347
AD-1657600,1	68,423	6,167	71,585	7,687
AD-1657586,1	54,978	13,599	52,685	2,375
AD-1657575,1	55,241	7,227	57,979	7,288
AD-1657564,1	45,901	2,503	54,016	1,990
AD-1657552,1	82,298	13,007	76,189	6,130
AD-1657540,1	22,575	2,322	21,798	2,756

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657529,1	33,762	2,785	32,357	0,747
AD-1657520,1	40,770	2,904	40,577	2,140
AD-1657503,1	81,097	10,061	95,267	5,483
AD-1657463,1	104,817	3,003	102,395	7,680
AD-1657475,1	32,866	3,805	36,728	3,060
AD-1657457,1	55,309	7,525	62,481	4,757
AD-1657446,1	64,718	5,426	70,633	2,386
AD-1657431,1	82,429	3,640	94,677	7,863
AD-1657410,1	85,127	11,511	95,982	4,312

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657395,1	34,606	4,035	44,299	3,633
AD-1657385,1	25,376	4,571	30,272	1,859
AD-1657374,1	34,005	3,832	40,414	6,995
AD-1657359,1	36,416	4,539	42,496	1,445
AD-1657347,1	49,056	7,109	53,442	1,120
AD-1657335,1	38,944	8,573	57,606	15,402
AD-1657324,1	67,982	8,933	60,199	1,498
AD-1657322,1	70,552	6,423	98,389	1,565
AD-1657299,1	51,716	10,063	51,866	3,171

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657286,1	58,362	4,990	59,650	3,084
AD-1657274,1	49,867	7,374	55,066	2,475
AD-1657261,1	67,171	10,247	75,283	5,022
AD-1657245,1	107,148	10,325	107,609	3,856
AD-1657234,1	49,466	10,471	55,763	3,564
AD-1657211,1	66,217	9,659	89,842	2,170
AD-1657202,1	24,284	0,920	30,464	1,354
AD-1657185,1	52,769	4,360	57,078	1,715
AD-1657164,1	98,337	9,509	102,454	1,987

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657147,1	33,650	4,858	37,393	2,032
AD-1657133,1	47,322	3,533	59,465	4,976
AD-1657119,1	33,540	5,318	27,596	0,347
AD-1657113,1	19,963	4,057	20,771	1,598
AD-1657099,1	34,125	3,942	37,359	1,925
AD-1657085,1	37,089	9,439	33,790	1,346
AD-1657069,1	40,171	5,158	39,186	5,693
AD-1657058,1	22,085	1,950	23,312	5,043
AD-1657045,1	37,085	2,715	32,953	2,922

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1657037,1	27,931	2,008	28,287	1,070
AD-1657022,1	43,503	4,641	49,124	2,709
AD-1657013,1	25,911	5,728	31,816	2,016
AD-1656996,1	66,202	1,771	84,949	2,887
AD-1656969,1	22,138	0,831	20,535	1,620
AD-1656958,1	15,865	1,070	16,371	1,040
AD-1656954,1	40,878	9,408	53,844	4,173
AD-1656942,1	30,879	6,184	43,036	3,002
AD-1656926,1	83,175	10,550	103,354	10,184

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656915,1	43,426	5,790	45,498	3,633
AD-1656900,1	57,647	7,574	71,612	1,628
AD-1656888,1	20,414	2,786	20,645	0,527
AD-1656876,1	41,507	8,799	64,531	3,928
AD-1656873,1	95,455	1,755	110,427	4,031
AD-1656862,1	28,261	3,728	25,877	4,127
AD-1656849,1	42,736	6,226	53,757	4,118
AD-1656832,1	22,284	4,193	24,704	1,507
AD-1656820,1	36,282	2,484	49,723	2,973

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656808,1	33,056	6,984	23,344	1,171
AD-1656792,1	32,327	4,602	63,303	4,848
AD-1656775,1	78,089	6,399	74,958	10,131
AD-1656762,1	34,695	5,445	45,070	2,460
AD-1656754,1	68,025	10,751	95,733	6,112
AD-1656740,1	109,099	15,708	110,169	5,851
AD-1656728,1	58,629	6,016	78,387	19,524
AD-1656716,1	58,703	8,377	76,566	8,896
AD-1656701,1	101,804	8,079	101,812	6,138

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656690,1	72,753	13,083	85,011	9,161
AD-1656679,1	26,622	3,632	44,404	2,181
AD-1656667,1	84,688	16,798	93,321	4,608
AD-1656647,1	52,261	9,437	79,158	1,290
AD-1656634,1	68,804	4,037	72,522	8,828
AD-1656622,1	64,773	3,958	61,094	3,211
AD-1656602,1	90,930	8,206	97,503	6,469
AD-1656591,1	67,929	6,205	50,621	2,250
AD-1656587,1	130,517	14,507	112,466	5,072

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656570,1	54,831	8,259	67,275	4,341
AD-1656559,1	99,324	16,587	94,525	10,986
AD-1656547,1	47,881	6,431	47,546	13,507
AD-1656535,1	45,730	4,759	47,345	3,749
AD-1656504,1	18,728	1,669	28,522	5,548
AD-1656492,1	56,190	5,381	90,874	4,381
AD-1656480,1	123,739	13,306	109,755	2,612
AD-1656468,1	109,278	12,715	110,494	6,230
AD-1656449,1	59,340	4,424	63,755	3,688

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656437,1	37,011	10,928	37,870	1,699
AD-1656417,1	71,490	5,406	76,482	4,881
AD-1656406,1	24,283	4,442	22,173	1,760
AD-1656392,1	32,989	8,824	25,987	9,238
AD-1656383,1	136,848	18,447	130,314	12,433
AD-1656372,1	108,305	5,297	103,207	3,375
AD-1656360,1	67,214	8,162	87,294	8,571
AD-1656333,1	28,433	5,041	26,718	2,141
AD-1656319,1	56,184	4,092	52,184	3,756

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656307,1	102,315	8,887	96,572	4,261
AD-1656292,1	26,799	5,415	30,140	4,062
AD-1656280,1	42,240	7,706	36,464	2,246
AD-1656265,1	72,020	14,577	80,758	6,589
AD-1656260,1	102,537	13,790	115,141	23,155
AD-1656254,1	114,062	4,103	126,823	2,379
AD-1656233,1	99,276	14,267	93,223	3,260
AD-1656220,1	52,087	6,444	47,137	2,748
AD-1656196,1	69,556	7,457	78,281	3,008

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656185,1	59,059	6,916	59,771	1,753
AD-1656164,1	52,037	5,249	49,894	1,671
AD-1656146,1	61,416	9,782	69,569	10,125
AD-1656139,1	81,533	5,159	79,120	3,969
AD-1656125,1	106,018	7,449	120,205	7,924
AD-1656108,1	92,474	5,568	120,457	12,135
AD-1656097,1	86,405	6,346	95,682	6,379
AD-1656086,1	97,906	14,028	98,562	6,521
AD-1656074,1	78,172	13,741	91,731	5,480

Nombre dúplex	INHBE/gapdh 10 nM		INHBE/gapdh 1 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1656054,1	85,044	8,142	90,847	4,543
AD-1656043,1	50,700	6,709	47,910	3,196
AD-1656026,1	109,741	12,514	93,624	7,670
AD-1656008,1	86,662	8,226	98,543	23,583

Ejemplo 4. Diseño, síntesis y cribado in vitro de dúplex de ARNbc adicionales

Los ARNip adicionales se diseñaron, sintetizaron y prepararon mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos anteriormente en el Ejemplo 2.

En la Tabla 19 se muestra una lista detallada de las secuencias de nucleótidos de cadena de antisentido y de sentido de INHBE no modificadas adicionales. En la Tabla 20 se muestra una lista detallada de las secuencias de nucleótidos de cadena de antisentido y de sentido de INHBE modificado.

Los cribados de dosis única de los agentes adicionales se realizaron mediante absorción libre y transfección.

Para la captación libre, se realizaron experimentos añadiendo 2,5 µl de dúplex de ARNip en PBS por pocillo en una placa de 96 pocillos. A continuación, se añadió al ARNip un medio de cultivo completo (47,5 µl) que contenía aproximadamente 1,5 x 10^4 hepatocitos humanos primarios (PHH) o hepatocitos cynomolgus primarios (PCH). Las células se incubaron durante 48 horas antes de la purificación de ARN y la RT-qPCR. Se realizaron experimentos de dosis única a concentración dúplex final de 250 nM, 100 nM, 10 nM y 1 nM.

Para las transfecciones, se cultivaron células (es decir, células Hep3b, hepatocitos primarios humanos o hepatocitos cynomolgus primarios) hasta la confluencia a 37 °C en una atmósfera de CO2 al 5 % en Eagle's Minimum Essential Medium (Gibco) complementado con FBS al 10 % (ATCC) antes de ser liberadas de la placa por tripsinización. La transfección se llevó a cabo mediante la adición de 7,5 µl de Opti-MEM más 0,1 µl de Lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. núm. de cat. 13778-150) a 2,5 µl de cada dúplex de ARNip a un pocillo individual en una placa de 384 pocillos. La mezcla luego se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla de ARNip cuarenta µl de medio de cultivo completo sin antibiótico que contenía ~1,5 x10^4 células. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación de ARN. Se realizaron experimentos de dosis única a concentración dúplex final de 10, 1 y 0,1 nM.

El aislamiento de ARN total se realizó mediante el uso de DYNABEADS. Brevemente, las células se lisaron en 10 µl de amortiguador de lisis/unión que contiene 3 µl de microesferas por pocillo se mezclaron durante 10 minutos en un agitador electrostático. Las etapas de lavado se automatizaron en un Biotek EL406, usando un soporte de placa magnética. Las microesferas se lavaron (en 3 µl) una vez en el amortiguador A, una vez en el amortiguador B y dos veces en el amortiguador E, con etapas de aspiración entre medio. Después de una aspiración final, se añadió una mezcla a TA de 12 µl completa a cada pocillo, como se describe a continuación.

Para la síntesis de ADNc, se añadió por pocillo una mezcla maestra de 1,5 µl de amortiguador 10X, 0,6 µl de dNTP 10X, 1,5 µl de cebadores aleatorios, 0,75 µl de transcriptasa inversa, 0,75 µl de inhibidor de ARNasa y 9,9 µl de H2O por reacción. Las placas se sellaron, se agitaron durante 10 minutos en un agitador electrostático y luego se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Después de esto, las placas se agitaron a 80 grados C durante 8 minutos.

La TA–qPCR se realizó como se describió anteriormente y el factor de cambio relativo en veces se calculó como se describió anteriormente.

Los resultados de los ensayos de transfección de los agentes de ARNbc enumerados en las Tablas 19 y 20 en células Hep3b se muestran en la Tabla 21A.

Los resultados de los experimentos de absorción libre y ensayos de transfección de los agentes de ARNbc enumerados en las Tablas 19 y 20 en hepatocitos primarios humanos (PHH) se muestran en la Tabla 21B.

Los resultados de los experimentos de absorción libre y ensayos de transfección de los agentes de ARNbc enumerados en las Tablas 19 y 20 en hepatocitos primarios cynomolgus (PCH) se muestran en la Tabla 21C.

Tabla 19. Secuencias de cadena de sentido y antisentido no modificadas de agentes de ARNbc de INHBE

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706265,1	GCCAGACAUGAGCUGUGAGGU		5-25	ACCUCACAGCUCAUGUCUGGCUA		3-25
AD-1706266,1	CCAGACAUGAGCUGUGAGGGU		6-26	ACCCTCACAGCTCAUGUCUGGCU		4-26
AD-1706268,1	AGACAUGAGCUGUGAGGGUCU		8-28	AGACCCTCACAGCUCAUGUCUGG		6-28
AD-1706269,1	GACAUGAGCUGUGAGGGUCAU		9-29	ATGACCCUCACAGCUCAUGUCUG		7-29
AD-1706270,1	ACAUGAGCUGUGAGGGUCAAU		10-30	ATUGACCCUCACAGCUCAUGUCU		8-30
AD-1706271,1	CAUGAGCUGUGAGGGUCAAGU		11-31	ACUUGACCCUCACAGCUCAUGUC		9-31

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706272,1	AUGAGCUGUGAGGGUCAAGCU		12-32	AGCUTGACCCUCACAGCUCAUGU		10-32
AD-1706273,1	UGAGCUGUGAGGGUCAAGCAU		13-33	ATGCTUGACCCTCACAGCUCAUG		11-33
AD-1706274,1	GAGCUGUGAGGGUCAAGCACU		14-34	AGUGCUTGACCCUCACAGCUCAU		12-34
AD-1706275,1	AGCUGUGAGGGUCAAGCACAU		15-35	ATGUGCTUGACCCUCACAGCUCA		13-35
AD-1706276,1	GCUGUGAGGGUCAAGCACAGU		16-36	ACUGTGCUUGACCCUCACAGCUC		14-36
AD-1706277,1	CUGUGAGGGUCAAGCACAGCU		17-37	AGCUGUGCUUGACCCUCACAGCU		15-37

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706278,1	UGUGAGGGUCAAGCACAGCUU		18-38	AAGCTGTGCUUGACCCUCACAGC		16-38
AD-1706279,1	GUGAGGGUCAAGCACAGCUAU		19-39	ATAGCUGUGCUTGACCCUCACAG		17-39
AD-1706280,1	UGAGGGUCAAGCACAGCUAUU		20-40	AAUAGCTGUGCTUGACCCUCACA		18-40
AD-1706281,1	GAGGGUCAAGCACAGCUAUCU		21-41	AGAUAGCUGUGCUUGACCCUCAC		19-41
AD-1706282,1	AGGGUCAAGCACAGCUAUCCU		22-42	AGGATAGCUGUGCUUGACCCUCA		20-42
AD-1706283,1	GGGUCAAGCACAGCUAUCCAU		23-43	ATGGAUAGCUGTGCUUGACCCUC		21-43

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706287,1	CAAGCACAGCUAUCCAUCAGU		27-47	ACUGAUGGAUAGCUGUGCUUGAC		25-47
AD-1706288,1	AAGCACAGCUAUCCAUCAGAU		28-48	ATCUGATGGAUAGCUGUGCUUGA		26-48
AD-1706290,1	GCACAGCUAUCCAUCAGAUGU		30-50	ACAUCUGAUGGAUAGCUGUGCUU		28-50
AD-1706291,1	CACAGCUAUCCAUCAGAUGAU		31-51	ATCATCTGAUGGAUAGCUGUGCU		29-51
AD-1706292,1	ACAGCUAUCCAUCAGAUGAUU		32-52	AAUCAUCUGAUGGAUAGCUGUGC		30-52
AD-1706293,1	CAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU		33-53	AGAUCATCUGATGGAUAGCUGUG		31-53

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706294,1	AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUU		34-54	AAGATCAUCUGAUGGAUAGCUGU		32-54
AD-1706295,1	GCUAUCCAUCAGAUGAUCUAU		35-55	ATAGAUCAUCUGAUGGAUAGCUG		33-55
AD-1706296,1	CUAUCCAUCAGAUGAUCUACU		36-56	AGUAGATCAUCTGAUGGAUAGCU		34-56
AD-1706297,1	UAUCCAUCAGAUGAUCUACUU		37-57	AAGUAGAUCAUCUGAUGGAUAGC		35-57
AD-1706298,1	AUCCAUCAGAUGAUCUACUUU		38-58	AAAGTAGAUCATCUGAUGGAUAG		36-58
AD-1706299,1	UCCAUCAGAUGAUCUACUUUU		39-59	AAAAGUAGAUCAUCUGAUGGAUA		37-59

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1706300,1	CCAUCAGAUGAUCUACUUUCU		40-60	AGAAAGTAGAUCAUCUGAUGGAU		38-60
AD-1706301,1	CAUCAGAUGAUCUACUUUCAU		41-61	ATGAAAGUAGATCAUCUGAUGGA		39-61
AD-1706302,1	AUCAGAUGAUCUACUUUCAGU		42-62	ACUGAAAGUAGAUCAUCUGAUGG		40-62
AD-1706303,1	UCAGAUGAUCUACUUUCAGCU		43-63	AGCUGAAAGUAGAUCAUCUGAUG		41-63
AD-1706304,1	CAGAUGAUCUACUUUCAGCCU		44-64	AGGCTGAAAGUAGAUCAUCUGAU		42-64
AD-1706305,1	AGAUGAUCUACUUUCAGCCUU		45-65	AAGGCUGAAAGTAGAUCAUCUGA		43-65

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706306,1	GAUGAUCUACUUUCAGCCUUU		46-66	AAAGGCTGAAAGUAGAUCAUCUG		44-66
AD-1706307,1	AUGAUCUACUUUCAGCCUUCU		47-67	AGAAGGCUGAAAGUAGAUCAUCU		45-67
AD-1706308,1	UGAUCUACUUUCAGCCUUCCU		48-68	AGGAAGGCUGAAAGUAGAUCAUC		46-68
AD-1706309,1	GAUCUACUUUCAGCCUUCCUU		49-69	AAGGAAGGCUGAAAGUAGAUCAU		47-69
AD-1706310,1	AUCUACUUUCAGCCUUCCUGU		50-70	ACAGGAAGGCUGAAAGUAGAUCA		48-70
AD-1706311,1	UCUACUUUCAGCCUUCCUGAU		51-71	ATCAGGAAGGCTGAAAGUAGAUC		49-71

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706312,1	CUACUUUCAGCCUUCCUGAGU		52-72	ACUCAGGAAGGCUGAAAGUAGAU		50-72
AD-1706313,1	UACUUUCAGCCUUCCUGAGUU		53-73	AACUCAGGAAGGCUGAAAGUAGA		51-73
AD-1706314,1	ACUUUCAGCCUUCCUGAGUCU		54-74	AGACTCAGGAAGGCUGAAAGUAG		52-74
AD-1706318,1	UCAGCCUUCCUGAGUCCCAGU		58-78	ACUGGGACUCAGGAAGGCUGAAA		56-78
AD-1706337,1	GACAAUAGAAGACAGGUGGCU		77-97	AGCCACCUGUCTUCUAUUGUCUG		75-97
AD-1706338,1	ACAAUAGAAGACAGGUGGCUU		78-98	AAGCCACCUGUCUUCUAUUGUCU		76-98

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1706380,1	GUGGCAGUGGUGUCUGCUGUU		120-140	AACAGCAGACACCACUGCCACAC		118-140
AD-1706381,1	UGGCAGUGGUGUCUGCUGUCU		121-141	AGACAGCAGACACCACUGCCACA		119-141
AD-1706382,1	GGCAGUGGUGUCUGCUGUCAU		122-142	ATGACAGCAGACACCACUGCCAC		120-142
AD-1706383,1	GCAGUGGUGUCUGCUGUCACU		123-143	AGUGACAGCAGACACCACUGCCA		121-143
AD-1706384,1	CAGUGGUGUCUGCUGUCACUU		124-144	AAGUGACAGCAGACACCACUGCC		122-144
AD-1706385,1	AGUGGUGUCUGCUGUCACUGU		125-145	ACAGTGACAGCAGACACCACUGC		123-145

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706386,1	GUGGUGUCUGCUGUCACUGUU		126-146	AACAGUGACAGCAGACACCACUG		124-146
AD-1706387,1	UGGUGUCUGCUGUCACUGUGU		127-147	ACACAGTGACAGCAGACACCACU		125-147
AD-1706388,1	GGUGUCUGCUGUCACUGUGCU		128-148	AGCACAGUGACAGCAGACACCAC		126-148
AD-1706407,1	CAGACUCAACAGACGGAGCAU		168-188	ATGCTCCGUCUGUUGAGUCUGAU		166-188
AD-1706408,1	AGACUCAACAGACGGAGCAAU		169-189	ATUGCUCCGUCTGUUGAGUCUGA		167-189
AD-1706409,1	GACUCAACAGACGGAGCAACU		170-190	AGUUGCTCCGUCUGUUGAGUCUG		168-190

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706410,1	ACUCAACAGACGGAGCAACUU		171-191	AAGUTGCUCCGTCUGUUGAGUCU		169-191
AD-1706411,1	CUCAACAGACGGAGCAACUGU		172-192	ACAGTUGCUCCGUCUGUUGAGUC		170-192
AD-1706412,1	UCAACAGACGGAGCAACUGCU		173-193	AGCAGUTGCUCCGUCUGUUGAGU		171-193
AD-1706413,1	CAACAGACGGAGCAACUGCCU		174-194	AGGCAGTUGCUCCGUCUGUUGAG		172-194
AD-1706414,1	AACAGACGGAGCAACUGCCAU		175-195	ATGGCAGUUGCTCCGUCUGUUGA		173-195
AD-1706415,1	ACAGACGGAGCAACUGCCAUU		176-196	AAUGGCAGUUGCUCCGUCUGUUG		174-196

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706416,1	CAGACGGAGCAACUGCCAUCU		177-197	AGAUGGCAGUUGCUCCGUCUGUU		175-197
AD-1706417,1	AGACGGAGCAACUGCCAUCCU		178-198	AGGATGGCAGUTGCUCCGUCUGU		176-198
AD-1706418,1	GACGGAGCAACUGCCAUCCGU		179-199	ACGGAUGGCAGTUGCUCCGUCUG		177-199
AD-1706419,1	ACGGAGCAACUGCCAUCCGAU		180-200	ATCGGATGGCAGUUGCUCCGUCU		178-200
AD-1706420,1	CGGAGCAACUGCCAUCCGAGU		181-201	ACUCGGAUGGCAGUUGCUCCGUC		179-201
AD-1706421,1	GGAGCAACUGCCAUCCGAGGU		182-202	ACCUCGGAUGGCAGUUGCUCCGU		180-202

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706423,1	AGCAACUGCCAUCCGAGGCUU		184-204	AAGCCUCGGAUGGCAGUUGCUCC		182-204
AD-1706424,1	GCAACUGCCAUCCGAGGCUCU		185-205	AGAGCCTCGGATGGCAGUUGCUC		183-205
AD-1706425,1	CAACUGCCAUCCGAGGCUCCU		186-206	AGGAGCCUCGGAUGGCAGUUGCU		184-206
AD-1706520,1	CAAGCAGAACGAGCUCUGGUU		339-359	AACCAGAGCUCGUUCUGCUUGGG		337-359
AD-1706521,1	AAGCAGAACGAGCUCUGGUGU		340-360	ACACCAGAGCUCGUUCUGCUUGG		338-360
AD-1706522,1	AGCAGAACGAGCUCUGGUGCU		341-361	AGCACCAGAGCTCGUUCUGCUUG		339-361

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706523,1	GCAGAACGAGCUCUGGUGCUU		342-362	AAGCACCAGAGCUCGUUCUGCUU		340-362
AD-1706524,1	CAGAACGAGCUCUGGUGCUGU		343-363	ACAGCACCAGAGCUCGUUCUGCU		341-363
AD-1706525,1	AGAACGAGCUCUGGUGCUGGU		344-364	ACCAGCACCAGAGCUCGUUCUGC		342-364
AD-1706526,1	GAACGAGCUCUGGUGCUGGAU		345-365	ATCCAGCACCAGAGCUCGUUCUG		343-365
AD-1706527,1	AACGAGCUCUGGUGCUGGAGU		346-366	ACUCCAGCACCAGAGCUCGUUCU		344-366
AD-1706528,1	ACGAGCUCUGGUGCUGGAGCU		347-367	AGCUCCAGCACCAGAGCUCGUUC		345-367

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706530,1	GAGCUCUGGUGCUGGAGCUAU		349-369	ATAGCUCCAGCACCAGAGCUCGU		347-369
AD-1706532,1	GCUCUGGUGCUGGAGCUAGCU		351-371	AGCUAGCUCCAGCACCAGAGCUC		349-371
AD-1706533,1	CUCUGGUGCUGGAGCUAGCCU		352-372	AGGCTAGCUCCAGCACCAGAGCU		350-372
AD-1706534,1	UCUGGUGCUGGAGCUAGCCAU		353-373	ATGGCUAGCUCCAGCACCAGAGC		351-373
AD-1706535,1	CUGGUGCUGGAGCUAGCCAAU		354-374	ATUGGCTAGCUCCAGCACCAGAG		352-374
AD-1706536,1	UGGUGCUGGAGCUAGCCAAGU		355-375	ACUUGGCUAGCTCCAGCACCAGA		353-375

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706537,1	GGUGCUGGAGCUAGCCAAGCU		356-376	AGCUTGGCUAGCUCCAGCACCAG		354-376
AD-1706538,1	GUGCUGGAGCUAGCCAAGCAU		357-377	ATGCTUGGCUAGCUCCAGCACCA		355-377
AD-1706539,1	UGCUGGAGCUAGCCAAGCAGU		358-378	ACUGCUTGGCUAGCUCCAGCACC		356-378
AD-1706543,1	GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU		362-382	ATUUGCTGCUUGGCUAGCUCCAG		360-382
AD-1706544,1	GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUU		363-383	AAUUTGCUGCUTGGCUAGCUCCA		361-383
AD-1706545,1	AGCUAGCCAAGCAGCAAAUCU		364-384	AGAUTUGCUGCTUGGCUAGCUCC		362-384

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1706546,1	GCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU		365-385	AGGATUTGCUGCUUGGCUAGCUC		363-385
AD-1706547,1	CUAGCCAAGCAGCAAAUCCUU		366-386	AAGGAUTUGCUGCUUGGCUAGCU		364-386
AD-1706548,1	UAGCCAAGCAGCAAAUCCUGU		367-387	ACAGGATUUGCTGCUUGGCUAGC		365-387
AD-1706549,1	AGCCAAGCAGCAAAUCCUGGU		368-388	ACCAGGAUUUGCUGCUUGGCUAG		366-388
AD-1706550,1	GCCAAGCAGCAAAUCCUGGAU		369-389	ATCCAGGAUUUGCUGCUUGGCUA		367-389
AD-1706578,1	ACCUGACCAGUCGUCCCAGAU		397-417	ATCUGGGACGACUGGUCAGGUGC		395-417

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706579,1	CCUGACCAGUCGUCCCAGAAU		398-418	ATUCTGGGACGACUGGUCAGGUG		396-418
AD-1706580,1	CUGACCAGUCGUCCCAGAAUU		399-419	AAUUCUGGGACGACUGGUCAGGU		397-419
AD-1706581,1	UGACCAGUCGUCCCAGAAUAU		400-420	ATAUTCTGGGACGACUGGUCAGG		398-420
AD-1706582,1	GACCAGUCGUCCCAGAAUAAU		401-421	ATUATUCUGGGACGACUGGUCAG		399-421
AD-1706583,1	ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU		402-422	AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA		400-422
AD-1706584,1	CCAGUCGUCCCAGAAUAACUU		403-423	AAGUTATUCUGGGACGACUGGUC		401-423

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706585,1	CAGUCGUCCCAGAAUAACUCU		404-424	AGAGTUAUUCUGGGACGACUGGU		402-424
AD-1706586,1	AGUCGUCCCAGAAUAACUCAU		405-425	ATGAGUTAUUCTGGGACGACUGG		403-425
AD-1706587,1	GUCGUCCCAGAAUAACUCAUU		406-426	AAUGAGTUAUUCUGGGACGACUG		404-426
AD-1706588,1	UCGUCCCAGAAUAACUCAUCU		407-427	AGAUGAGUUAUTCUGGGACGACU		405-427
AD-1706589,1	CGUCCCAGAAUAACUCAUCCU		408-428	AGGATGAGUUATUCUGGGACGAC		406-428
AD-1706590,1	GUCCCAGAAUAACUCAUCCUU		409-429	AAGGAUGAGUUAUUCUGGGACGA		407-429

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706591,1	UCCCAGAAUAACUCAUCCUCU		410-430	AGAGGATGAGUTAUUCUGGGACG		408-430
AD-1706592,1	CCCAGAAUAACUCAUCCUCCU		411-431	AGGAGGAUGAGTUAUUCUGGGAC		409-431
AD-1706593,1	CCAGAAUAACUCAUCCUCCAU		412-432	ATGGAGGAUGAGUUAUUCUGGGA		410-432
AD-1706594,1	CAGAAUAACUCAUCCUCCACU		413-433	AGUGGAGGAUGAGUUAUUCUGGG		411-433
AD-1706635,1	GGGAGUGUGGCUCCAGGGAAU		474-494	ATUCCCTGGAGCCACACUCCCUG		472-494
AD-1706636,1	GGAGUGUGGCUCCAGGGAAUU		475-495	AAUUCCCUGGAGCCACACUCCCU		473-495

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706637,1	GAGUGUGGCUCCAGGGAAUGU		476-496	ACAUTCCCUGGAGCCACACUCCC		474-496
AD-1706638,1	AGUGUGGCUCCAGGGAAUGGU		477-497	ACCATUCCCUGGAGCCACACUCC		475-497
AD-1706639,1	GAGGAGGUCAUCAGCUUUGCU		498-518	AGCAAAGCUGATGACCUCCUCCC		496-518
AD-1706640,1	AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUU		499-519	AAGCAAAGCUGAUGACCUCCUCC		497-519
AD-1706641,1	GGAGGUCAUCAGCUUUGCUAU		500-520	ATAGCAAAGCUGAUGACCUCCUC		498-520
AD-1706642,1	GAGGUCAUCAGCUUUGCUACU		501-521	AGUAGCAAAGCTGAUGACCUCCU		499-521

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706643,1	AGGUCAUCAGCUUUGCUACUU		502-522	AAGUAGCAAAGCUGAUGACCUCC		500-522
AD-1706644,1	GGUCAUCAGCUUUGCUACUGU		503-523	ACAGTAGCAAAGCUGAUGACCUC		501-523
AD-1706645,1	GUCAUCAGCUUUGCUACUGUU		504-524	AACAGUAGCAAAGCUGAUGACCU		502-524
AD-1706646,1	UCAUCAGCUUUGCUACUGUCU		505-525	AGACAGTAGCAAAGCUGAUGACC		503-525
AD-1706649,1	UCAGCUUUGCUACUGUCACAU		508-528	ATGUGACAGUAGCAAAGCUGAUG		506-528
AD-1706650,1	CAGCUUUGCUACUGUCACAGU		509-529	ACUGTGACAGUAGCAAAGCUGAU		507-529

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706651,1	AGCUUUGCUACUGUCACAGAU		510-530	ATCUGUGACAGTAGCAAAGCUGA		508-530
AD-1706652,1	GCUUUGCUACUGUCACAGACU		511-531	AGUCTGTGACAGUAGCAAAGCUG		509-531
AD-1706653,1	CUUUGCUACUGUCACAGACUU		512-532	AAGUCUGUGACAGUAGCAAAGCU		510-532
AD-1706654,1	UUUGCUACUGUCACAGACUCU		513-533	AGAGTCTGUGACAGUAGCAAAGC		511-533
AD-1706655,1	UUGCUACUGUCACAGACUCCU		514-534	AGGAGUCUGUGACAGUAGCAAAG		512-534
AD-1706656,1	UGCUACUGUCACAGACUCCAU		515-535	ATGGAGTCUGUGACAGUAGCAAA		513-535

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706660,1	ACUGUCACAGACUCCACUUCU		519-539	AGAAGUGGAGUCUGUGACAGUAG		517-539
AD-1706661,1	CUGUCACAGACUCCACUUCAU		520-540	ATGAAGTGGAGTCUGUGACAGUA		518-540
AD-1706662,1	UGUCACAGACUCCACUUCAGU		521-541	ACUGAAGUGGAGUCUGUGACAGU		519-541
AD-1706664,1	UCACAGACUCCACUUCAGCCU		523-543	AGGCTGAAGUGGAGUCUGUGACA		521-543
AD-1706665,1	CACAGACUCCACUUCAGCCUU		524-544	AAGGCUGAAGUGGAGUCUGUGAC		522-544
AD-1706666,1	ACAGACUCCACUUCAGCCUAU		525-545	ATAGGCTGAAGTGGAGUCUGUGA		523-545

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706667,1	CAGACUCCACUUCAGCCUACU		526-546	AGUAGGCUGAAGUGGAGUCUGUG		524-546
AD-1706668,1	AGACUCCACUUCAGCCUACAU		527-547	ATGUAGGCUGAAGUGGAGUCUGU		525-547
AD-1706669,1	GACUCCACUUCAGCCUACAGU		528-548	ACUGTAGGCUGAAGUGGAGUCUG		526-548
AD-1706670,1	ACUCCACUUCAGCCUACAGCU		529-549	AGCUGUAGGCUGAAGUGGAGUCU		527-549
AD-1706671,1	CUCCACUUCAGCCUACAGCUU		530-550	AAGCTGTAGGCTGAAGUGGAGUC		528-550
AD-1706672,1	UCCACUUCAGCCUACAGCUCU		531-551	AGAGCUGUAGGCUGAAGUGGAGU		529-551

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706673,1	CCACUUCAGCCUACAGCUCCU		532-552	AGGAGCTGUAGGCUGAAGUGGAG		530-552
AD-1706674,1	CACUUCAGCCUACAGCUCCCU		533-553	AGGGAGCUGUAGGCUGAAGUGGA		531-553
AD-1706675,1	ACUUCAGCCUACAGCUCCCUU		534-554	AAGGGAGCUGUAGGCUGAAGUGG		532-554
AD-1706678,1	UCAGCCUACAGCUCCCUGCUU		537-557	AAGCAGGGAGCTGUAGGCUGAAG		535-557
AD-1706729,1	CACCUGUACCAUGCCCGCCUU		588-608	AAGGCGGGCAUGGUACAGGUGGU		586-608
AD-1706731,1	CCUGUACCAUGCCCGCCUGUU		590-610	AACAGGCGGGCAUGGUACAGGUG		588-610

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706732,1	CUGUACCAUGCCCGCCUGUGU		591-611	ACACAGGCGGGCAUGGUACAGGU		589-611
AD-1706735,1	UACCAUGCCCGCCUGUGGCUU		594-614	AAGCCACAGGCGGGCAUGGUACA		592-614
AD-1706745,1	CACCCUUCCUGGCACUCUUUU		626-646	AAAAGAGUGCCAGGAAGGGUGGG		624-646
AD-1706746,1	ACCCUUCCUGGCACUCUUUGU		627-647	ACAAAGAGUGCCAGGAAGGGUGG		625-647
AD-1706747,1	CCCUUCCUGGCACUCUUUGCU		628-648	AGCAAAGAGUGCCAGGAAGGGUG		626-648
AD-1706748,1	CCUUCCUGGCACUCUUUGCUU		629-649	AAGCAAAGAGUGCCAGGAAGGGU		627-649

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706749,1	CUUCCUGGCACUCUUUGCUUU		630-650	AAAGCAAAGAGTGCCAGGAAGGG		628-650
AD-1706750,1	UUCCUGGCACUCUUUGCUUGU		631-651	ACAAGCAAAGAGUGCCAGGAAGG		629-651
AD-1706751,1	UCCUGGCACUCUUUGCUUGAU		632-652	ATCAAGCAAAGAGUGCCAGGAAG		630-652
AD-1706752,1	CCUGGCACUCUUUGCUUGAGU		633-653	ACUCAAGCAAAGAGUGCCAGGAA		631-653
AD-1706753,1	CUGGCACUCUUUGCUUGAGGU		634-654	ACCUCAAGCAAAGAGUGCCAGGA		632-654
AD-1706754,1	UGGCACUCUUUGCUUGAGGAU		635-655	ATCCTCAAGCAAAGAGUGCCAGG		633-655

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706755,1	GGCACUCUUUGCUUGAGGAUU		636-656	AAUCCUCAAGCAAAGAGUGCCAG		634-656
AD-1706756,1	GCACUCUUUGCUUGAGGAUCU		637-657	AGAUCCTCAAGCAAAGAGUGCCA		635-657
AD-1706758,1	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUUU		639-659	AAAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGC		637-659
AD-1706759,1	CUCUUUGCUUGAGGAUCUUCU		640-660	AGAAGATCCUCAAGCAAAGAGUG		638-660
AD-1706760,1	UCUUUGCUUGAGGAUCUUCCU		641-661	AGGAAGAUCCUCAAGCAAAGAGU		639-661
AD-1706761,1	CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGU		642-662	ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGAG		640-662

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706762,1	UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU		643-663	ATCGGAAGAUCCUCAAGCAAAGA		641-663
AD-1706763,1	UUGCUUGAGGAUCUUCCGAUU		644-664	AAUCGGAAGAUCCUCAAGCAAAG		642-664
AD-1706764,1	UGCUUGAGGAUCUUCCGAUGU		645-665	ACAUCGGAAGATCCUCAAGCAAA		643-665
AD-1706765,1	GCUUGAGGAUCUUCCGAUGGU		646-666	ACCATCGGAAGAUCCUCAAGCAA		644-666
AD-1706796,1	CUGGCUGAGCACCACAUCACU		702-722	AGUGAUGUGGUGCUCAGCCAGGA		700-722
AD-1706797,1	UGGCUGAGCACCACAUCACCU		703-723	AGGUGATGUGGTGCUCAGCCAGG		701-723

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706798,1	GGCUGAGCACCACAUCACCAU		704-724	ATGGTGAUGUGGUGCUCAGCCAG		702-724
AD-1706799,1	GCUGAGCACCACAUCACCAAU		705-725	ATUGGUGAUGUGGUGCUCAGCCA		703-725
AD-1706800,1	CUGAGCACCACAUCACCAACU		706-726	AGUUGGTGAUGTGGUGCUCAGCC		704-726
AD-1706801,1	UGAGCACCACAUCACCAACCU		707-727	AGGUTGGUGAUGUGGUGCUCAGC		705-727
AD-1706802,1	GAGCACCACAUCACCAACCUU		708-728	AAGGTUGGUGATGUGGUGCUCAG		706-728
AD-1706803,1	AGCACCACAUCACCAACCUGU		709-729	ACAGGUTGGUGAUGUGGUGCUCA		707-729

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706804,1	GCACCACAUCACCAACCUGGU		710-730	ACCAGGTUGGUGAUGUGGUGCUC		708-730
AD-1706807,1	CCACAUCACCAACCUGGGCUU		713-733	AAGCCCAGGUUGGUGAUGUGGUG		711-733
AD-1706808,1	CACAUCACCAACCUGGGCUGU		714-734	ACAGCCCAGGUTGGUGAUGUGGU		712-734
AD-1706809,1	ACAUCACCAACCUGGGCUGGU		715-735	ACCAGCCCAGGTUGGUGAUGUGG		713-735
AD-1706811,1	AUCACCAACCUGGGCUGGCAU		717-737	ATGCCAGCCCAGGUUGGUGAUGU		715-737
AD-1706812,1	UCACCAACCUGGGCUGGCAUU		718-738	AAUGCCAGCCCAGGUUGGUGAUG		716-738

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706831,1	UACCUUAACUCUGCCCUCUAU		737-757	ATAGAGGGCAGAGUUAAGGUAUG		735-757
AD-1706832,1	ACCUUAACUCUGCCCUCUAGU		738-758	ACUAGAGGGCAGAGUUAAGGUAU		736-758
AD-1706833,1	CCUUAACUCUGCCCUCUAGUU		739-759	AACUAGAGGGCAGAGUUAAGGUA		737-759
AD-1706834,1	CUUAACUCUGCCCUCUAGUGU		740-760	ACACTAGAGGGCAGAGUUAAGGU		738-760
AD-1706835,1	UUAACUCUGCCCUCUAGUGGU		741-761	ACCACUAGAGGGCAGAGUUAAGG		739-761
AD-1706836,1	UAACUCUGCCCUCUAGUGGCU		742-762	AGCCACTAGAGGGCAGAGUUAAG		740-762

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706848,1	AAGUCUGGUGUCCUGAAACUU		774-794	AAGUTUCAGGACACCAGACUUCU		772-794
AD-1706849,1	AGUCUGGUGUCCUGAAACUGU		775-795	ACAGTUTCAGGACACCAGACUUC		773-795
AD-1706850,1	GUCUGGUGUCCUGAAACUGCU		776-796	AGCAGUTUCAGGACACCAGACUU		774-796
AD-1706851,1	UCUGGUGUCCUGAAACUGCAU		777-797	ATGCAGTUUCAGGACACCAGACU		775-797
AD-1706852,1	CUGGUGUCCUGAAACUGCAAU		778-798	ATUGCAGUUUCAGGACACCAGAC		776-798
AD-1706853,1	UGGUGUCCUGAAACUGCAACU		779-799	AGUUGCAGUUUCAGGACACCAGA		777-799

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706854,1	GGUGUCCUGAAACUGCAACUU		780-800	AAGUTGCAGUUTCAGGACACCAG		778-800
AD-1706855,1	GUGUCCUGAAACUGCAACUAU		781-801	ATAGTUGCAGUTUCAGGACACCA		779-801
AD-1706856,1	UGUCCUGAAACUGCAACUAGU		782-802	ACUAGUTGCAGTUUCAGGACACC		780-802
AD-1706857,1	GUCCUGAAACUGCAACUAGAU		783-803	ATCUAGTUGCAGUUUCAGGACAC		781-803
AD-1706858,1	UCCUGAAACUGCAACUAGACU		784-804	AGUCTAGUUGCAGUUUCAGGACA		782-804
AD-1706859,1	CCUGAAACUGCAACUAGACUU		785-805	AAGUCUAGUUGCAGUUUCAGGAC		783-805

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1706860,1	CUGAAACUGCAACUAGACUGU		786-806	ACAGTCTAGUUGCAGUUUCAGGA		784-806
AD-1706861,1	UGAAACUGCAACUAGACUGCU		787-807	AGCAGUCUAGUTGCAGUUUCAGG		785-807
AD-1706862,1	GAAACUGCAACUAGACUGCAU		788-808	ATGCAGTCUAGTUGCAGUUUCAG		786-808
AD-1706863,1	AAACUGCAACUAGACUGCAGU		789-809	ACUGCAGUCUAGUUGCAGUUUCA		787-809
AD-1706864,1	AACUGCAACUAGACUGCAGAU		790-810	ATCUGCAGUCUAGUUGCAGUUUC		788-810
AD-1706866,1	CUGCAACUAGACUGCAGACCU		792-812	AGGUCUGCAGUCUAGUUGCAGUU		790-812

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706873,1	GGCAACAGCACAGUUACUGGU		819-839	ACCAGUAACUGTGCUGUUGCCUU		817-839
AD-1706874,1	GCAACAGCACAGUUACUGGAU		820-840	ATCCAGTAACUGUGCUGUUGCCU		818-840
AD-1706875,1	CAACAGCACAGUUACUGGACU		821-841	AGUCCAGUAACTGUGCUGUUGCC		819-841
AD-1706876,1	AACAGCACAGUUACUGGACAU		822-842	ATGUCCAGUAACUGUGCUGUUGC		820-842
AD-1706877,1	ACAGCACAGUUACUGGACAAU		823-843	ATUGTCCAGUAACUGUGCUGUUG		821-843
AD-1706878,1	CAGCACAGUUACUGGACAACU		824-844	AGUUGUCCAGUAACUGUGCUGUU		822-844

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706879,1	AGCACAGUUACUGGACAACCU		825-845	AGGUTGTCCAGTAACUGUGCUGU		823-845
AD-1706908,1	CUUGGACACAGCAGGACACCU		854-874	AGGUGUCCUGCTGUGUCCAAGAG		852-874
AD-1706909,1	UUGGACACAGCAGGACACCAU		855-875	ATGGTGTCCUGCUGUGUCCAAGA		853-875
AD-1706910,1	UGGACACAGCAGGACACCAGU		856-876	ACUGGUGUCCUGCUGUGUCCAAG		854-876
AD-1706911,1	GGACACAGCAGGACACCAGCU		857-877	AGCUGGTGUCCTGCUGUGUCCAA		855-877
AD-1706912,1	GACACAGCAGGACACCAGCAU		858-878	ATGCTGGUGUCCUGCUGUGUCCA		856-878

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706913,1	ACACAGCAGGACACCAGCAGU		859-879	ACUGCUGGUGUCCUGCUGUGUCC		857-879
AD-1706914,1	CACAGCAGGACACCAGCAGCU		860-880	AGCUGCTGGUGTCCUGCUGUGUC		858-880
AD-1706918,1	GCAGGACACCAGCAGCCCUUU		864-884	AAAGGGCUGCUGGUGUCCUGCUG		862-884
AD-1706921,1	GGACACCAGCAGCCCUUCCUU		867-887	AAGGAAGGGCUGCUGGUGUCCUG		865-887
AD-1706922,1	GACACCAGCAGCCCUUCCUAU		868-888	ATAGGAAGGGCTGCUGGUGUCCU		866-888
AD-1706923,1	ACACCAGCAGCCCUUCCUAGU		869-889	ACUAGGAAGGGCUGCUGGUGUCC		867-889

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706925,1	ACCAGCAGCCCUUCCUAGAGU		871-891	ACUCTAGGAAGGGCUGCUGGUGU		869-891
AD-1706926,1	CCAGCAGCCCUUCCUAGAGCU		872-892	AGCUCUAGGAAGGGCUGCUGGUG		870-892
AD-1706927,1	CAGCAGCCCUUCCUAGAGCUU		873-893	AAGCTCTAGGAAGGGCUGCUGGU		871-893
AD-1706929,1	GCAGCCCUUCCUAGAGCUUAU		875-895	ATAAGCTCUAGGAAGGGCUGCUG		873-895
AD-1706930,1	CAGCCCUUCCUAGAGCUUAAU		876-896	ATUAAGCUCUAGGAAGGGCUGCU		874-896
AD-1706931,1	AGCCCUUCCUAGAGCUUAAGU		877-897	ACUUAAGCUCUAGGAAGGGCUGC		875-897

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706932,1	GCCCUUCCUAGAGCUUAAGAU		878-898	ATCUTAAGCUCTAGGAAGGGCUG		876-898
AD-1706933,1	CCCUUCCUAGAGCUUAAGAUU		879-899	AAUCTUAAGCUCUAGGAAGGGCU		877-899
AD-1706934,1	CCUUCCUAGAGCUUAAGAUCU		880-900	AGAUCUTAAGCTCUAGGAAGGGC		878-900
AD-1706982,1	UUACGUAGACUUCCAGGAACU		986-1006	AGUUCCTGGAAGUCUACGUAAUG		984-1006
AD-1706983,1	UACGUAGACUUCCAGGAACUU		987-1007	AAGUTCCUGGAAGUCUACGUAAU		985-1007
AD-1706984,1	ACGUAGACUUCCAGGAACUGU		988-1008	ACAGTUCCUGGAAGUCUACGUAA		986-1008

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1706985,1	CGUAGACUUCCAGGAACUGGU		989-1009	ACCAGUTCCUGGAAGUCUACGUA		987-1009
AD-1706987,1	UAGACUUCCAGGAACUGGGAU		991-1011	ATCCCAGUUCCTGGAAGUCUACG		989-1011
AD-1706988,1	AGACUUCCAGGAACUGGGAUU		992-1012	AAUCCCAGUUCCUGGAAGUCUAC		990-1012
AD-1706989,1	GACUUCCAGGAACUGGGAUGU		993-1013	ACAUCCCAGUUCCUGGAAGUCUA		991-1013
AD-1706990,1	ACUUCCAGGAACUGGGAUGGU		994-1014	ACCATCCCAGUTCCUGGAAGUCU		992-1014
AD-1706991,1	CUUCCAGGAACUGGGAUGGCU		995-1015	AGCCAUCCCAGTUCCUGGAAGUC		993-1015

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707013,1	GACUGGAUACUGCAGCCCGAU		1017-1037	ATCGGGCUGCAGUAUCCAGUCCC		1015-1037
AD-1707014,1	ACUGGAUACUGCAGCCCGAGU		1018-1038	ACUCGGGCUGCAGUAUCCAGUCC		1016-1038
AD-1707015,1	CUGGAUACUGCAGCCCGAGGU		1019-1039	ACCUCGGGCUGCAGUAUCCAGUC		1017-1039
AD-1707016,1	GUACCAGCUGAAUUACUGCAU		1040-1060	ATGCAGTAAUUCAGCUGGUACCC		1038-1060
AD-1707017,1	UACCAGCUGAAUUACUGCAGU		1041-1061	ACUGCAGUAAUTCAGCUGGUACC		1039-1061
AD-1707018,1	ACCAGCUGAAUUACUGCAGUU		1042-1062	AACUGCAGUAATUCAGCUGGUAC		1040-1062

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707019,1	CCAGCUGAAUUACUGCAGUGU		1043-1063	ACACTGCAGUAAUUCAGCUGGUA		1041-1063
AD-1707020,1	CAGCUGAAUUACUGCAGUGGU		1044-1064	ACCACUGCAGUAAUUCAGCUGGU		1042-1064
AD-1707021,1	AGCUGAAUUACUGCAGUGGGU		1045-1065	ACCCACTGCAGTAAUUCAGCUGG		1043-1065
AD-1707022,1	GCUGAAUUACUGCAGUGGGCU		1046-1066	AGCCCACUGCAGUAAUUCAGCUG		1044-1066
AD-1707023,1	CUGAAUUACUGCAGUGGGCAU		1047-1067	ATGCCCACUGCAGUAAUUCAGCU		1045-1067
AD-1707024,1	UGAAUUACUGCAGUGGGCAGU		1048-1068	ACUGCCCACUGCAGUAAUUCAGC		1046-1068

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707025,1	GAAUUACUGCAGUGGGCAGUU		1049-1069	AACUGCCCACUGCAGUAAUUCAG		1047-1069
AD-1707030,1	ACUGCAGUGGGCAGUGCCCUU		1054-1074	AAGGGCACUGCCCACUGCAGUAA		1052-1074
AD-1707047,1	CAGGCAUUGCUGCCUCUUUCU		1093-1113	AGAAAGAGGCAGCAAUGCCUGGG		1091-1113
AD-1707048,1	AGGCAUUGCUGCCUCUUUCCU		1094-1114	AGGAAAGAGGCAGCAAUGCCUGG		1092-1114
AD-1707049,1	GGCAUUGCUGCCUCUUUCCAU		1095-1115	ATGGAAAGAGGCAGCAAUGCCUG		1093-1115
AD-1707050,1	GCAUUGCUGCCUCUUUCCAUU		1096-1116	AAUGGAAAGAGGCAGCAAUGCCU		1094-1116

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707051,1	CAUUGCUGCCUCUUUCCAUUU		1097-1117	AAAUGGAAAGAGGCAGCAAUGCC		1095-1117
AD-1707052,1	AUUGCUGCCUCUUUCCAUUCU		1098-1118	AGAATGGAAAGAGGCAGCAAUGC		1096-1118
AD-1707053,1	UUGCUGCCUCUUUCCAUUCUU		1099-1119	AAGAAUGGAAAGAGGCAGCAAUG		1097-1119
AD-1707054,1	UGCUGCCUCUUUCCAUUCUGU		1100-1120	ACAGAATGGAAAGAGGCAGCAAU		1098-1120
AD-1707055,1	GCUGCCUCUUUCCAUUCUGCU		1101-1121	AGCAGAAUGGAAAGAGGCAGCAA		1099-1121
AD-1707056,1	CUGCCUCUUUCCAUUCUGCCU		1102-1122	AGGCAGAAUGGAAAGAGGCAGCA		1100-1122

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707057,1	UGCCUCUUUCCAUUCUGCCGU		1103-1123	ACGGCAGAAUGGAAAGAGGCAGC		1101-1123
AD-1707058,1	GCCUCUUUCCAUUCUGCCGUU		1104-1124	AACGGCAGAAUGGAAAGAGGCAG		1102-1124
AD-1707059,1	CCUCUUUCCAUUCUGCCGUCU		1105-1125	AGACGGCAGAATGGAAAGAGGCA		1103-1125
AD-1707060,1	CUCUUUCCAUUCUGCCGUCUU		1106-1126	AAGACGGCAGAAUGGAAAGAGGC		1104-1126
AD-1707061,1	UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUU		1107-1127	AAAGACGGCAGAAUGGAAAGAGG		1105-1127
AD-1707062,1	CUUUCCAUUCUGCCGUCUUCU		1108-1128	AGAAGACGGCAGAAUGGAAAGAG		1106-1128

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707063,1	UUUCCAUUCUGCCGUCUUCAU		1109-1129	ATGAAGACGGCAGAAUGGAAAGA		1107-1129
AD-1707064,1	UUCCAUUCUGCCGUCUUCAGU		1110-1130	ACUGAAGACGGCAGAAUGGAAAG		1108-1130
AD-1707065,1	UCCAUUCUGCCGUCUUCAGCU		1111-1131	AGCUGAAGACGGCAGAAUGGAAA		1109-1131
AD-1707066,1	CCAUUCUGCCGUCUUCAGCCU		1112-1132	AGGCUGAAGACGGCAGAAUGGAA		1110-1132
AD-1707067,1	CAUUCUGCCGUCUUCAGCCUU		1113-1133	AAGGCUGAAGACGGCAGAAUGGA		1111-1133
AD-1707070,1	UCUGCCGUCUUCAGCCUCCUU		1116-1136	AAGGAGGCUGAAGACGGCAGAAU		1114-1136

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707074,1	CCGUCUUCAGCCUCCUCAAAU		1120-1140	ATUUGAGGAGGCUGAAGACGGCA		1118-1140
AD-1707075,1	CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGU		1121-1141	ACUUTGAGGAGGCUGAAGACGGC		1119-1141
AD-1707076,1	GUCUUCAGCCUCCUCAAAGCU		1122-1142	AGCUTUGAGGAGGCUGAAGACGG		1120-1142
AD-1707077,1	UCUUCAGCCUCCUCAAAGCCU		1123-1143	AGGCTUTGAGGAGGCUGAAGACG		1121-1143
AD-1707078,1	CUUCAGCCUCCUCAAAGCCAU		1124-1144	ATGGCUTUGAGGAGGCUGAAGAC		1122-1144
AD-1707080,1	UCAGCCUCCUCAAAGCCAACU		1126-1146	AGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAAG		1124-1146

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707081,1	CAGCCUCCUCAAAGCCAACAU		1127-1147	ATGUTGGCUUUGAGGAGGCUGAA		1125-1147
AD-1707082,1	AGCCUCCUCAAAGCCAACAAU		1128-1148	ATUGTUGGCUUTGAGGAGGCUGA		1126-1148
AD-1707083,1	GCCUCCUCAAAGCCAACAAUU		1129-1149	AAUUGUTGGCUTUGAGGAGGCUG		1127-1149
AD-1707084,1	CCUCCUCAAAGCCAACAAUCU		1130-1150	AGAUTGTUGGCTUUGAGGAGGCU		1128-1150
AD-1707085,1	CUCCUCAAAGCCAACAAUCCU		1131-1151	AGGATUGUUGGCUUUGAGGAGGC		1129-1151
AD-1707086,1	UCCUCAAAGCCAACAAUCCUU		1132-1152	AAGGAUTGUUGGCUUUGAGGAGG		1130-1152

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707087,1	CCUCAAAGCCAACAAUCCUUU		1133-1153	AAAGGATUGUUGGCUUUGAGGAG		1131-1153
AD-1707088,1	CUCAAAGCCAACAAUCCUUGU		1134-1154	ACAAGGAUUGUTGGCUUUGAGGA		1132-1154
AD-1707092,1	AAGCCAACAAUCCUUGGCCUU		1138-1158	AAGGCCAAGGATUGUUGGCUUUG		1136-1158
AD-1707093,1	AGCCAACAAUCCUUGGCCUGU		1139-1159	ACAGGCCAAGGAUUGUUGGCUUU		1137-1159
AD-1707094,1	GCCAACAAUCCUUGGCCUGCU		1140-1160	AGCAGGCCAAGGAUUGUUGGCUU		1138-1160
AD-1707095,1	CCAACAAUCCUUGGCCUGCCU		1141-1161	AGGCAGGCCAAGGAUUGUUGGCU		1139-1161

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707097,1	AACAAUCCUUGGCCUGCCAGU		1143-1163	ACUGGCAGGCCAAGGAUUGUUGG		1141-1163
AD-1707098,1	ACAAUCCUUGGCCUGCCAGUU		1144-1164	AACUGGCAGGCCAAGGAUUGUUG		1142-1164
AD-1707105,1	UUGGCCUGCCAGUACCUCCUU		1151-1171	AAGGAGGUACUGGCAGGCCAAGG		1149-1171
AD-1707125,1	GUUGUGUCCCUACUGCCCGAU		1171-1191	ATCGGGCAGUAGGGACACAACAG		1169-1191
AD-1707126,1	UUGUGUCCCUACUGCCCGAAU		1172-1192	ATUCGGGCAGUAGGGACACAACA		1170-1192
AD-1707127,1	UGUGUCCCUACUGCCCGAAGU		1173-1193	ACUUCGGGCAGTAGGGACACAAC		1171-1193

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707128,1	GUGUCCCUACUGCCCGAAGGU		1174-1194	ACCUTCGGGCAGUAGGGACACAA		1172-1194
AD-1707129,1	UGUCCCUACUGCCCGAAGGCU		1175-1195	AGCCTUCGGGCAGUAGGGACACA		1173-1195
AD-1707132,1	UCUCUCUCCUCUACCUGGAUU		1198-1218	AAUCCAGGUAGAGGAGAGAGG		1196-1218
AD-1707133,1	CUCUCUCCUCUACCUGGAUCU		1199-1219	AGAUCCAGGUAGAGGAGAGAG		1197-1219
AD-1707134,1	UCUCUCCUCUACCUGGAUCAU		1200-1220	ATGATCCAGGUAGAGGAGAGA		1198-1220
AD-1707135,1	CUCUCCUCUACCUGGAUCAUU		1201-1221	AAUGAUCCAGGTAGAGGAGAG		1199-1221

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707136,1	UCUCCUCUACCUGGAUCAUAU		1202-1222	ATAUGATCCAGGUAGAGGAGAGA		1200-1222
AD-1707137,1	CUCCUCUACCUGGAUCAUAAU		1203-1223	ATUATGAUCCAGGUAGAGGAGAG		1201-1223
AD-1707138,1	UCCUCUACCUGGAUCAUAAUU		1204-1224	AAUUAUGAUCCAGGUAGAGGAGA		1202-1224
AD-1707139,1	CCUCUACCUGGAUCAUAAUGU		1205-1225	ACAUTATGAUCCAGGUAGAGGAG		1203-1225
AD-1707140,1	CUCUACCUGGAUCAUAAUGGU		1206-1226	ACCATUAUGAUCCAGGUAGAGGA		1204-1226
AD-1707141,1	UCUACCUGGAUCAUAAUGGCU		1207-1227	AGCCAUTAUGATCCAGGUAGAGG		1205-1227

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707142,1	CUACCUGGAUCAUAAUGGCAU		1208-1228	ATGCCATUAUGAUCCAGGUAGAG		1206-1228
AD-1707143,1	UACCUGGAUCAUAAUGGCAAU		1209-1229	ATUGCCAUUAUGAUCCAGGUAGA		1207-1229
AD-1707144,1	ACCUGGAUCAUAAUGGCAAUU		1210-1230	AAUUGCCAUUATGAUCCAGGUAG		1208-1230
AD-1707145,1	CCUGGAUCAUAAUGGCAAUGU		1211-1231	ACAUTGCCAUUAUGAUCCAGGUA		1209-1231
AD-1707146,1	CUGGAUCAUAAUGGCAAUGUU		1212-1232	AACATUGCCAUTAUGAUCCAGGU		1210-1232
AD-1707147,1	UGGAUCAUAAUGGCAAUGUGU		1213-1233	ACACAUTGCCATUAUGAUCCAGG		1211-1233

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707148,1	GGAUCAUAAUGGCAAUGUGGU		1214-1234	ACCACATUGCCAUUAUGAUCCAG		1212-1234
AD-1707149,1	GAUCAUAAUGGCAAUGUGGUU		1215-1235	AACCACAUUGCCAUUAUGAUCCA		1213-1235
AD-1707150,1	AUCAUAAUGGCAAUGUGGUCU		1216-1236	AGACCACAUUGCCAUUAUGAUCC		1214-1236
AD-1707151,1	UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAU		1217-1237	ATGACCACAUUGCCAUUAUGAUC		1215-1237
AD-1707152,1	CAUAAUGGCAAUGUGGUCAAU		1218-1238	ATUGACCACAUTGCCAUUAUGAU		1216-1238
AD-1707153,1	AUAAUGGCAAUGUGGUCAAGU		1219-1239	ACUUGACCACATUGCCAUUAUGA		1217-1239

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707154,1	UAAUGGCAAUGUGGUCAAGAU		1220-1240	ATCUTGACCACAUUGCCAUUAUG		1218-1240
AD-1707155,1	AAUGGCAAUGUGGUCAAGACU		1221-1241	AGUCTUGACCACAUUGCCAUUAU		1219-1241
AD-1707156,1	AUGGCAAUGUGGUCAAGACGU		1222-1242	ACGUCUTGACCACAUUGCCAUUA		1220-1242
AD-1707157,1	UGGCAAUGUGGUCAAGACGGU		1223-1243	ACCGTCTUGACCACAUUGCCAUU		1221-1243
AD-1707158,1	GGCAAUGUGGUCAAGACGGAU		1224-1244	ATCCGUCUUGACCACAUUGCCAU		1222-1244
AD-1707159,1	GCAAUGUGGUCAAGACGGAUU		1225-1245	AAUCCGTCUUGACCACAUUGCCA		1223-1245

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707160,1	CAAUGUGGUCAAGACGGAUGU		1226-1246	ACAUCCGUCUUGACCACAUUGCC		1224-1246
AD-1707161,1	AAUGUGGUCAAGACGGAUGUU		1227-1247	AACATCCGUCUTGACCACAUUGC		1225-1247
AD-1707162,1	AUGUGGUCAAGACGGAUGUGU		1228-1248	ACACAUCCGUCTUGACCACAUUG		1226-1248
AD-1707163,1	UGUGGUCAAGACGGAUGUGCU		1229-1249	AGCACATCCGUCUUGACCACAUU		1227-1249
AD-1707164,1	GUGGUCAAGACGGAUGUGCCU		1230-1250	AGGCACAUCCGTCUUGACCACAU		1228-1250
AD-1707165,1	UGGUCAAGACGGAUGUGCCAU		1231-1251	ATGGCACAUCCGUCUUGACCACA		1229-1251

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707166,1	GGUCAAGACGGAUGUGCCAGU		1232-1252	ACUGGCACAUCCGUCUUGACCAC		1230-1252
AD-1707167,1	GUCAAGACGGAUGUGCCAGAU		1233-1253	ATCUGGCACAUCCGUCUUGACCA		1231-1253
AD-1707168,1	UCAAGACGGAUGUGCCAGAUU		1234-1254	AAUCTGGCACATCCGUCUUGACC		1232-1254
AD-1707169,1	CAAGACGGAUGUGCCAGAUAU		1235-1255	ATAUCUGGCACAUCCGUCUUGAC		1233-1255
AD-1707170,1	AAGACGGAUGUGCCAGAUAUU		1236-1256	AAUATCTGGCACAUCCGUCUUGA		1234-1256
AD-1707171,1	AGACGGAUGUGCCAGAUAUGU		1237-1257	ACAUAUCUGGCACAUCCGUCUUG		1235-1257

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1707172,1	GACGGAUGUGCCAGAUAUGGU		1238-1258	ACCATATCUGGCACAUCCGUCUU		1236-1258
AD-1707173,1	ACGGAUGUGCCAGAUAUGGUU		1239-1259	AACCAUAUCUGGCACAUCCGUCU		1237-1259
AD-1707174,1	CGGAUGUGCCAGAUAUGGUGU		1240-1260	ACACCATAUCUGGCACAUCCGUC		1238-1260
AD-1707176,1	GAUGUGCCAGAUAUGGUGGUU		1242-1262	AACCACCAUAUCUGGCACAUCCG		1240-1262
AD-1707177,1	AUGUGCCAGAUAUGGUGGUGU		1243-1263	ACACCACCAUATCUGGCACAUCC		1241-1263
AD-1707178,1	UGUGCCAGAUAUGGUGGUGGU		1244-1264	ACCACCACCAUAUCUGGCACAUC		1242-1264

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707179,1	GUGCCAGAUAUGGUGGUGGAU		1245-1265	ATCCACCACCATAUCUGGCACAU		1243-1265
AD-1707180,1	UGCCAGAUAUGGUGGUGGAGU		1246-1266	ACUCCACCACCAUAUCUGGCACA		1244-1266
AD-1707182,1	CCAGAUAUGGUGGUGGAGGCU		1248-1268	AGCCTCCACCACCAUAUCUGGCA		1246-1268
AD-1707189,1	UGGUGGUGGAGGCCUGUGGCU		1255-1275	AGCCACAGGCCTCCACCACCAUA		1253-1275
AD-1707190,1	GGUGGUGGAGGCCUGUGGCUU		1256-1276	AAGCCACAGGCCUCCACCACCAU		1254-1276
AD-1707197,1	GAGGCCUGUGGCUGCAGCUAU		1263-1283	ATAGCUGCAGCCACAGGCCUCCA		1261-1283

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707200,1	GCCUGUGGCUGCAGCUAGCAU		1266-1286	ATGCTAGCUGCAGCCACAGGCCU		1264-1286
AD-1707201,1	CCUGUGGCUGCAGCUAGCAAU		1267-1287	ATUGCUAGCUGCAGCCACAGGCC		1265-1287
AD-1707202,1	CUGUGGCUGCAGCUAGCAAGU		1268-1288	ACUUGCTAGCUGCAGCCACAGGC		1266-1288
AD-1707203,1	UGUGGCUGCAGCUAGCAAGAU		1269-1289	ATCUTGCUAGCTGCAGCCACAGG		1267-1289
AD-1707204,1	GUGGCUGCAGCUAGCAAGAGU		1270-1290	ACUCTUGCUAGCUGCAGCCACAG		1268-1290
AD-1707205,1	UGGCUGCAGCUAGCAAGAGGU		1271-1291	ACCUCUTGCUAGCUGCAGCCACA		1269-1291

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707206,1	GGCUGCAGCUAGCAAGAGGAU		1272-1292	ATCCTCTUGCUAGCUGCAGCCAC		1270-1292
AD-1707207,1	GCUGCAGCUAGCAAGAGGACU		1273-1293	AGUCCUCUUGCTAGCUGCAGCCA		1271-1293
AD-1707208,1	CUGCAGCUAGCAAGAGGACCU		1274-1294	AGGUCCTCUUGCUAGCUGCAGCC		1272-1294
AD-1707209,1	UGCAGCUAGCAAGAGGACCUU		1275-1295	AAGGTCCUCUUGCUAGCUGCAGC		1273-1295
AD-1707210,1	GCAGCUAGCAAGAGGACCUGU		1276-1296	ACAGGUCCUCUTGCUAGCUGCAG		1274-1296
AD-1707211,1	CAGCUAGCAAGAGGACCUGGU		1277-1297	ACCAGGTCCUCTUGCUAGCUGCA		1275-1297

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707212,1	GCUUUGGAGUGAAGAGACCAU		1298-1318	ATGGTCTCUUCACUCCAAAGCCC		1296-1318
AD-1707213,1	CUUUGGAGUGAAGAGACCAAU		1299-1319	ATUGGUCUCUUCACUCCAAAGCC		1297-1319
AD-1707214,1	UUUGGAGUGAAGAGACCAAGU		1300-1320	ACUUGGTCUCUTCACUCCAAAGC		1298-1320
AD-1707216,1	UGGAGUGAAGAGACCAAGAUU		1302-1322	AAUCTUGGUCUCUUCACUCCAAA		1300-1322
AD-1707217,1	GGAGUGAAGAGACCAAGAUGU		1303-1323	ACAUCUTGGUCTCUUCACUCCAA		1301-1323
AD-1707218,1	GAGUGAAGAGACCAAGAUGAU		1304-1324	ATCATCTUGGUCUCUUCACUCCA		1302-1324

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707221,1	UGAAGAGACCAAGAUGAAGUU		1307-1327	AACUTCAUCUUGGUCUCUUCACU		1305-1327
AD-1707223,1	AAGAGACCAAGAUGAAGUUUU		1309-1329	AAAACUTCAUCTUGGUCUCUUCA		1307-1329
AD-1707224,1	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCU		1310-1330	AGAAACTUCAUCUUGGUCUCUUC		1308-1330
AD-1707225,1	GAGACCAAGAUGAAGUUUCCU		1311-1331	AGGAAACUUCATCUUGGUCUCUU		1309-1331
AD-1707226,1	AGACCAAGAUGAAGUUUCCCU		1312-1332	AGGGAAACUUCAUCUUGGUCUCU		1310-1332
AD-1707227,1	GACCAAGAUGAAGUUUCCCAU		1313-1333	ATGGGAAACUUCAUCUUGGUCUC		1311-1333

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707228,1	ACCAAGAUGAAGUUUCCCAGU		1314-1334	ACUGGGAAACUTCAUCUUGGUCU		1312-1334
AD-1707229,1	CCAAGAUGAAGUUUCCCAGGU		1315-1335	ACCUGGGAAACTUCAUCUUGGUC		1313-1335
AD-1707230,1	CAAGAUGAAGUUUCCCAGGCU		1316-1336	AGCCTGGGAAACUUCAUCUUGGU		1314-1336
AD-1707231,1	AAGAUGAAGUUUCCCAGGCAU		1317-1337	ATGCCUGGGAAACUUCAUCUUGG		1315-1337
AD-1707232,1	AGAUGAAGUUUCCCAGGCACU		1318-1338	AGUGCCTGGGAAACUUCAUCUUG		1316-1338
AD-1707233,1	GAUGAAGUUUCCCAGGCACAU		1319-1339	ATGUGCCUGGGAAACUUCAUCUU		1317-1339

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707234,1	AUGAAGUUUCCCAGGCACAGU		1320-1340	ACUGTGCCUGGGAAACUUCAUCU		1318-1340
AD-1707236,1	GAAGUUUCCCAGGCACAGGGU		1322-1342	ACCCTGTGCCUGGGAAACUUCAU		1320-1342
AD-1707237,1	AAGUUUCCCAGGCACAGGGCU		1323-1343	AGCCCUGUGCCTGGGAAACUUCA		1321-1343
AD-1707239,1	GUUUCCCAGGCACAGGGCAUU		1325-1345	AAUGCCCUGUGCCUGGGAAACUU		1323-1345
AD-1707240,1	UUUCCCAGGCACAGGGCAUCU		1326-1346	AGAUGCCCUGUGCCUGGGAAACU		1324-1346
AD-1707241,1	UUCCCAGGCACAGGGCAUCUU		1327-1347	AAGATGCCCUGTGCCUGGGAAAC		1325-1347

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707242,1	UCCCAGGCACAGGGCAUCUGU		1328-1348	ACAGAUGCCCUGUGCCUGGGAAA		1326-1348
AD-1707275,1	CAACCCAACAACCACCUGGCU		1381-1401	AGCCAGGUGGUTGUUGGGUUGGG		1379-1401
AD-1707276,1	AACCCAACAACCACCUGGCAU		1382-1402	ATGCCAGGUGGTUGUUGGGUUGG		1380-1402
AD-1707277,1	ACCCAACAACCACCUGGCAAU		1383-1403	ATUGCCAGGUGGUUGUUGGGUUG		1381-1403
AD-1707278,1	CCCAACAACCACCUGGCAAUU		1384-1404	AAUUGCCAGGUGGUUGUUGGGUU		1382-1404
AD-1707279,1	CCAACAACCACCUGGCAAUAU		1385-1405	ATAUTGCCAGGTGGUUGUUGGGU		1383-1405

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707280,1	CAACAACCACCUGGCAAUAUU		1386-1406	AAUATUGCCAGGUGGUUGUUGGG		1384-1406
AD-1707281,1	AACAACCACCUGGCAAUAUGU		1387-1407	ACAUAUTGCCAGGUGGUUGUUGG		1385-1407
AD-1707282,1	ACAACCACCUGGCAAUAUGAU		1388-1408	ATCATATUGCCAGGUGGUUGUUG		1386-1408
AD-1707283,1	CAACCACCUGGCAAUAUGACU		1389-1409	AGUCAUAUUGCCAGGUGGUUGUU		1387-1409
AD-1707284,1	AACCACCUGGCAAUAUGACUU		1390-1410	AAGUCATAUUGCCAGGUGGUUGU		1388-1410
AD-1707285,1	ACCACCUGGCAAUAUGACUCU		1391-1411	AGAGTCAUAUUGCCAGGUGGUUG		1389-1411

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707286,1	CCACCUGGCAAUAUGACUCAU		1392-1412	ATGAGUCAUAUTGCCAGGUGGUU		1390-1412
AD-1707287,1	CACCUGGCAAUAUGACUCACU		1393-1413	AGUGAGTCAUATUGCCAGGUGGU		1391-1413
AD-1707288,1	ACCUGGCAAUAUGACUCACUU		1394-1414	AAGUGAGUCAUAUUGCCAGGUGG		1392-1414
AD-1707289,1	CCUGGCAAUAUGACUCACUUU		1395-1415	AAAGTGAGUCATAUUGCCAGGUG		1393-1415
AD-1707290,1	CUGGCAAUAUGACUCACUUGU		1396-1416	ACAAGUGAGUCAUAUUGCCAGGU		1394-1416
AD-1707291,1	UGGCAAUAUGACUCACUUGAU		1397-1417	ATCAAGTGAGUCAUAUUGCCAGG		1395-1417

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707292,1	GGCAAUAUGACUCACUUGACU		1398-1418	AGUCAAGUGAGTCAUAUUGCCAG		1396-1418
AD-1707293,1	GCAAUAUGACUCACUUGACCU		1399-1419	AGGUCAAGUGAGUCAUAUUGCCA		1397-1419
AD-1707299,1	GGACCCAAAUGGGCACUUUCU		1425-1445	AGAAAGTGCCCAUUUGGGUCCCA		1423-1445
AD-1707301,1	ACCCAAAUGGGCACUUUCUUU		1427-1447	AAAGAAAGUGCCCAUUUGGGUCC		1425-1447
AD-1707302,1	CCCAAAUGGGCACUUUCUUGU		1428-1448	ACAAGAAAGUGCCCAUUUGGGUC		1426-1448
AD-1707303,1	CCAAAUGGGCACUUUCUUGUU		1429-1449	AACAAGAAAGUGCCCAUUUGGGU		1427-1449

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707304,1	CAAAUGGGCACUUUCUUGUCU		1430-1450	AGACAAGAAAGTGCCCAUUUGGG		1428-1450
AD-1707305,1	AAAUGGGCACUUUCUUGUCUU		1431-1451	AAGACAAGAAAGUGCCCAUUUGG		1429-1451
AD-1707306,1	AAUGGGCACUUUCUUGUCUGU		1432-1452	ACAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG		1430-1452
AD-1707307,1	AUGGGCACUUUCUUGUCUGAU		1433-1453	ATCAGACAAGAAAGUGCCCAUUU		1431-1453
AD-1707308,1	UGGGCACUUUCUUGUCUGAGU		1434-1454	ACUCAGACAAGAAAGUGCCCAUU		1432-1454
AD-1707309,1	GGGCACUUUCUUGUCUGAGAU		1435-1455	ATCUCAGACAAGAAAGUGCCCAU		1433-1455

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707310,1	GGCACUUUCUUGUCUGAGACU		1436-1456	AGUCTCAGACAAGAAAGUGCCCA		1434-1456
AD-1707311,1	GCACUUUCUUGUCUGAGACUU		1437-1457	AAGUCUCAGACAAGAAAGUGCCC		1435-1457
AD-1707312,1	CACUUUCUUGUCUGAGACUCU		1438-1458	AGAGTCTCAGACAAGAAAGUGCC		1436-1458
AD-1707313,1	ACUUUCUUGUCUGAGACUCUU		1439-1459	AAGAGUCUCAGACAAGAAAGUGC		1437-1459
AD-1707314,1	CUUUCUUGUCUGAGACUCUGU		1440-1460	ACAGAGTCUCAGACAAGAAAGUG		1438-1460
AD-1707315,1	UUUCUUGUCUGAGACUCUGGU		1441-1461	ACCAGAGUCUCAGACAAGAAAGU		1439-1461

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707316,1	UUCUUGUCUGAGACUCUGGCU		1442-1462	AGCCAGAGUCUCAGACAAGAAAG		1440-1462
AD-1707317,1	UCUUGUCUGAGACUCUGGCUU		1443-1463	AAGCCAGAGUCTCAGACAAGAAA		1441-1463
AD-1707318,1	CUUGUCUGAGACUCUGGCUUU		1444-1464	AAAGCCAGAGUCUCAGACAAGAA		1442-1464
AD-1707337,1	UAUUCCAGGUUGGCUGAUGUU		1463-1483	AACATCAGCCAACCUGGAAUAAG		1461-1483
AD-1707338,1	AUUCCAGGUUGGCUGAUGUGU		1464-1484	ACACAUCAGCCAACCUGGAAUAA		1462-1484
AD-1707339,1	UUCCAGGUUGGCUGAUGUGUU		1465-1485	AACACATCAGCCAACCUGGAAUA		1463-1485

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707340,1	UCCAGGUUGGCUGAUGUGUUU		1466-1486	AAACACAUCAGCCAACCUGGAAU		1464-1486
AD-1707341,1	CCAGGUUGGCUGAUGUGUUGU		1467-1487	ACAACACAUCAGCCAACCUGGAA		1465-1487
AD-1707342,1	CAGGUUGGCUGAUGUGUUGGU		1468-1488	ACCAACACAUCAGCCAACCUGGA		1466-1488
AD-1707388,1	GAUUUCCUGCCCUAAGUCCUU		1534-1554	AAGGACTUAGGGCAGGAAAUCAU		1532-1554
AD-1707390,1	UUUCCUGCCCUAAGUCCUGUU		1536-1556	AACAGGACUUAGGGCAGGAAAUC		1534-1556
AD-1707411,1	AGAAGAUGUCAGGGACUAGGU		1557-1577	ACCUAGTCCCUGACAUCUUCUCA		1555-1577

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707412,1	GAAGAUGUCAGGGACUAGGGU		1558-1578	ACCCTAGUCCCTGACAUCUUCUC		1556-1578
AD-1707415,1	AAGAUGUCAGGGACUAGGGAU		1559-1579	ATCCCUAGUCCCUGACAUCUUCU		1557-1579
AD-1707416,1	AGAUGUCAGGGACUAGGGAGU		1560-1580	ACUCCCTAGUCCCUGACAUCUUC		1558-1580
AD-1707417,1	GAUGUCAGGGACUAGGGAGGU		1561-1581	ACCUCCCUAGUCCCUGACAUCUU		1559-1581
AD-1707418,1	AUGUCAGGGACUAGGGAGGGU		1562-1582	ACCCTCCCUAGTCCCUGACAUCU		1560-1582
AD-1707466,1	GAGGAGGAAGCAGAUAGAUGU		1646-1666	ACAUCUAUCUGCUUCCUCCUCCC		1644-1666

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707467,1	AGGAGGAAGCAGAUAGAUGGU		1647-1667	ACCATCTAUCUGCUUCCUCCUCC		1645-1667
AD-1707468,1	GGAGGAAGCAGAUAGAUGGUU		1648-1668	AACCAUCUAUCTGCUUCCUCCUC		1646-1668
AD-1707469,1	GAGGAAGCAGAUAGAUGGUCU		1649-1669	AGACCATCUAUCUGCUUCCUCCU		1647-1669
AD-1707470,1	AGGAAGCAGAUAGAUGGUCCU		1650-1670	AGGACCAUCUATCUGCUUCCUCC		1648-1670
AD-1707471,1	GGAAGCAGAUAGAUGGUCCAU		1651-1671	ATGGACCAUCUAUCUGCUUCCUC		1649-1671
AD-1707472,1	GAAGCAGAUAGAUGGUCCAGU		1652-1672	ACUGGACCAUCTAUCUGCUUCCU		1650-1672

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707473,1	AAGCAGAUAGAUGGUCCAGCU		1653-1673	AGCUGGACCAUCUAUCUGCUUCC		1651-1673
AD-1707474,1	AGCAGAUAGAUGGUCCAGCAU		1654-1674	ATGCTGGACCATCUAUCUGCUUC		1652-1674
AD-1707475,1	GCAGAUAGAUGGUCCAGCAGU		1655-1675	ACUGCUGGACCAUCUAUCUGCUU		1653-1675
AD-1707476,1	CAGAUAGAUGGUCCAGCAGGU		1656-1676	ACCUGCTGGACCAUCUAUCUGCU		1654-1676
AD-1707477,1	AGAUAGAUGGUCCAGCAGGCU		1657-1677	AGCCTGCUGGACCAUCUAUCUGC		1655-1677
AD-1707478,1	GAUAGAUGGUCCAGCAGGCUU		1658-1678	AAGCCUGCUGGACCAUCUAUCUG		1656-1678

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707479,1	AUAGAUGGUCCAGCAGGCUUU		1659-1679	AAAGCCTGCUGGACCAUCUAUCU		1657-1679
AD-1707480,1	UAGAUGGUCCAGCAGGCUUGU		1660-1680	ACAAGCCUGCUGGACCAUCUAUC		1658-1680
AD-1707481,1	AGAUGGUCCAGCAGGCUUGAU		1661-1681	ATCAAGCCUGCTGGACCAUCUAU		1659-1681
AD-1707482,1	GAUGGUCCAGCAGGCUUGAAU		1662-1682	ATUCAAGCCUGCUGGACCAUCUA		1660-1682
AD-1707483,1	AUGGUCCAGCAGGCUUGAAGU		1663-1683	ACUUCAAGCCUGCUGGACCAUCU		1661-1683
AD-1707484,1	UGGUCCAGCAGGCUUGAAGCU		1664-1684	AGCUTCAAGCCTGCUGGACCAUC		1662-1684

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707485,1	GGUCCAGCAGGCUUGAAGCAU		1665-1685	ATGCTUCAAGCCUGCUGGACCAU		1663-1685
AD-1707486,1	GUCCAGCAGGCUUGAAGCAGU		1666-1686	ACUGCUTCAAGCCUGCUGGACCA		1664-1686
AD-1707553,1	AAGGUCAAGAGGGAGAUGGGU		1733-1753	ACCCAUCUCCCTCUUGACCUUCC		1731-1753
AD-1707554,1	AGGUCAAGAGGGAGAUGGGCU		1734-1754	AGCCCATCUCCCUCUUGACCUUC		1732-1754
AD-1707555,1	GGUCAAGAGGGAGAUGGGCAU		1735-1755	ATGCCCAUCUCCCUCUUGACCUU		1733-1755
AD-1707556,1	GUCAAGAGGGAGAUGGGCAAU		1736-1756	ATUGCCCAUCUCCCUCUUGACCU		1734-1756

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707557,1	UCAAGAGGGAGAUGGGCAAGU		1737-1757	ACUUGCCCAUCTCCCUCUUGACC		1735-1757
AD-1707577,1	GCGCUGAGGGAGGAUGCUUAU		1757-1777	ATAAGCAUCCUCCCUCAGCGCCU		1755-1777
AD-1707578,1	CGCUGAGGGAGGAUGCUUAGU		1758-1778	ACUAAGCAUCCTCCCUCAGCGCC		1756-1778
AD-1707605,1	GCACUAAGCCUAAGAAGUUCU		1811-1831	AGAACUTCUUAGGCUUAGUGCCU		1809-1831
AD-1707606,1	CACUAAGCCUAAGAAGUUCCU		1812-1832	AGGAACTUCUUAGGCUUAGUGCC		1810-1832
AD-1707623,1	ACAGGACCCACUGGGAGACAU		1849-1869	ATGUCUCCCAGTGGGUCCUGUCC		1847-1869

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707624,1	CAGGACCCACUGGGAGACAAU		1850-1870	ATUGTCTCCCAGUGGGUCCUGUC		1848-1870
AD-1707625,1	AGGACCCACUGGGAGACAAGU		1851-1871	ACUUGUCUCCCAGUGGGUCCUGU		1849-1871
AD-1707626,1	GGACCCACUGGGAGACAAGCU		1852-1872	AGCUTGTCUCCCAGUGGGUCCUG		1850-1872
AD-1707627,1	GACCCACUGGGAGACAAGCAU		1853-1873	ATGCTUGUCUCCCAGUGGGUCCU		1851-1873
AD-1707628,1	ACCCACUGGGAGACAAGCAUU		1854-1874	AAUGCUTGUCUCCCAGUGGGUCC		1852-1874
AD-1707629,1	CCCACUGGGAGACAAGCAUUU		1855-1875	AAAUGCTUGUCTCCCAGUGGGUC		1853-1875

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707630,1	CCACUGGGAGACAAGCAUUUU		1856-1876	AAAATGCUUGUCUCCCAGUGGGU		1854-1876
AD-1707631,1	CACUGGGAGACAAGCAUUUAU		1857-1877	ATAAAUGCUUGTCUCCCAGUGGG		1855-1877
AD-1707632,1	ACUGGGAGACAAGCAUUUAUU		1858-1878	AAUAAATGCUUGUCUCCCAGUGG		1856-1878
AD-1707633,1	CUGGGAGACAAGCAUUUAUAU		1859-1879	ATAUAAAUGCUTGUCUCCCAGUG		1857-1879
AD-1707634,1	UGGGAGACAAGCAUUUAUACU		1860-1880	AGUATAAAUGCTUGUCUCCCAGU		1858-1880
AD-1707636,1	GGAGACAAGCAUUUAUACUUU		1862-1882	AAAGTATAAAUGCUUGUCUCCCA		1860-1882

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1707637,1	GAGACAAGCAUUUAUACUUUU		1863-1883	AAAAGUAUAAATGCUUGUCUCCC		1861-1883
AD-1707638,1	AGACAAGCAUUUAUACUUUCU		1864-1884	AGAAAGTAUAAAUGCUUGUCUCC		1862-1884
AD-1707639,1	GACAAGCAUUUAUACUUUCUU		1865-1885	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC		1863-1885
AD-1707640,1	ACAAGCAUUUAUACUUUCUUU		1866-1886	AAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU		1864-1886
AD-1707641,1	CAAGCAUUUAUACUUUCUUUU		1867-1887	AAAAGAAAGUATAAAUGCUUGUC		1865-1887
AD-1708118,1	CCAGACAUGAGCUGUGAGGGU		44373	ACCCTCACAGCUCAUGUCUGGCU		44312

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708120,1	AGACAUGAGCUGUGAGGGUCU		860-880	AGACCCTCACAGCUCAUGUCUGG		858-880
AD-1708124,1	AUGAGCUGUGAGGGUCAAGCU		864-884	AGCUTGACCCUCACAGCUCAUGU		862-884
AD-1708126,1	GAGCUGUGAGGGUCAAGCACU		866-886	AGUGCUTGACCCUCACAGCUCAU		864-886
AD-1708127,1	AGCUGUGAGGGUCAAGCACAU		15-35	AUGUGCTUGACCCUCACAGCUCA		13-35
AD-1708130,1	UGUGAGGGUCAAGCACAGCUU		870-890	AAGCTGTGCUUGACCCUCACAGC		868-890
AD-1708132,1	UGAGGGUCAAGCACAGCUAUU		20-40	AAUAGCTGUGCUUGACCCUCACA		18-40

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708135,1	GGGUCAAGCACAGCUAUCCAU		23-43	AUGGAUAGCUGUGCUUGACCCUC		21-43
AD-1708140,1	AAGCACAGCUAUCCAUCAGAU		28-48	AUCUGATGGAUAGCUGUGCUUGA		26-48
AD-1708143,1	CACAGCUAUCCAUCAGAUGAU		31-51	AUCATCTGAUGGAUAGCUGUGCU		29-51
AD-1708145,1	CAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU		33-53	AGAUCATCUGAUGGAUAGCUGUG		31-53
AD-1708146,1	AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUU		886-906	AAGATCAUCUGAUGGAUAGCUGU		884-906
AD-1708148,1	CUAUCCAUCAGAUGAUCUACU		36-56	AGUAGATCAUCUGAUGGAUAGCU		34-56

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708149,1	UAUCCAUCAGAUGAUCUACUU		37-57	AAGUAGAUCAUCUGAUGGAUAGC		35-57
AD-1708151,1	UCCAUCAGAUGAUCUACUUUU		891-911	AAAAGUAGAUCAUCUGAUGGAUA		889-911
AD-1708152,1	CCAUCAGAUGAUCUACUUUCU		892-912	AGAAAGUAGAUCAUCUGAUGGAU		890-912
AD-1708156,1	CAGAUGAUCUACUUUCAGCCU		44-64	AGGCUGAAAGUAGAUCAUCUGAU		42-64
AD-1708158,1	GAUGAUCUACUUUCAGCCUUU		46-66	AAAGGCUGAAAGUAGAUCAUCUG		44-66
AD-1708163,1	UCUACUUUCAGCCUUCCUGAU		51-71	AUCAGGAAGGCUGAAAGUAGAUC		49-71

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708166,1	ACUUUCAGCCUUCCUGAGUCU		54-74	AGACTCAGGAAGGCUGAAAGUAG		52-74
AD-1708170,1	UCAGCCUUCCUGAGUCCCAGU		910-930	ACUGGGACUCAGGAAGGCUGAAA		908-930
AD-1708220,1	GUGGCAGUGGUGUCUGCUGUU		120-140	AACAGCAGACACCACUGCCACAC		118-140
AD-1708223,1	GCAGUGGUGUCUGCUGUCACU		123-143	AGUGACAGCAGACACCACUGCCA		121-143
AD-1708225,1	AGUGGUGUCUGCUGUCACUGU		125-145	ACAGTGACAGCAGACACCACUGC		123-145
AD-1708227,1	UGGUGUCUGCUGUCACUGUGU		127-147	ACACAGTGACAGCAGACACCACU		125-147

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1708245,1	GACUCAACAGACGGAGCAACU		170-190	AGUUGCTCCGUCUGUUGAGUCUG		168-190
AD-1708248,1	UCAACAGACGGAGCAACUGCU		173-193	AGCAGUTGCUCCGUCUGUUGAGU		171-193
AD-1708249,1	CAACAGACGGAGCAACUGCCU		1026-1046	AGGCAGTUGCUCCGUCUGUUGAG		1024-1046
AD-1708251,1	ACAGACGGAGCAACUGCCAUU		176-196	AAUGGCAGUUGCUCCGUCUGUUG		174-196
AD-1708255,1	ACGGAGCAACUGCCAUCCGAU		180-200	AUCGGATGGCAGUUGCUCCGUCU		178-200
AD-1708260,1	GCAACUGCCAUCCGAGGCUCU		185-205	AGAGCCTCGGAUGGCAGUUGCUC		183-205

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708342,1	CAAGCAGAACGAGCUCUGGUU		339-359	AACCAGAGCUCGUUCUGCUUGGG		337-359
AD-1708344,1	AGCAGAACGAGCUCUGGUGCU		341-361	AGCACCAGAGCUCGUUCUGCUUG		339-361
AD-1708347,1	AGAACGAGCUCUGGUGCUGGU		1196-1216	ACCAGCACCAGAGCUCGUUCUGC		1194-1216
AD-1708350,1	ACGAGCUCUGGUGCUGGAGCU		347-367	AGCUCCAGCACCAGAGCUCGUUC		345-367
AD-1708356,1	UCUGGUGCUGGAGCUAGCCAU		1205-1225	AUGGCUAGCUCCAGCACCAGAGC		1203-1225
AD-1708357,1	CUGGUGCUGGAGCUAGCCAAU		354-374	AUUGGCTAGCUCCAGCACCAGAG		352-374

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708361,1	UGCUGGAGCUAGCCAAGCAGU		358-378	ACUGCUTGGCUAGCUCCAGCACC		356-378
AD-1708365,1	GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU		362-382	AUUUGCTGCUUGGCUAGCUCCAG		360-382
AD-1708368,1	GCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU		365-385	AGGATUTGCUGCUUGGCUAGCUC		363-385
AD-1708369,1	CUAGCCAAGCAGCAAAUCCUU		366-386	AAGGAUTUGCUGCUUGGCUAGCU		364-386
AD-1708397,1	UGACCAGUCGUCCCAGAAUAU		1252-1272	AUAUTCTGGGACGACUGGUCAGG		1250-1272
AD-1708399,1	ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU		402-422	AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA		400-422

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1708401,1	CAGUCGUCCCAGAAUAACUCU		1256-1276	AGAGTUAUUCUGGGACGACUGGU		1254-1276
AD-1708402,1	AGUCGUCCCAGAAUAACUCAU		405-425	AUGAGUTAUUCUGGGACGACUGG		403-425
AD-1708403,1	GUCGUCCCAGAAUAACUCAUU		406-426	AAUGAGTUAUUCUGGGACGACUG		404-426
AD-1708405,1	CGUCCCAGAAUAACUCAUCCU		408-428	AGGATGAGUUAUUCUGGGACGAC		406-428
AD-1708407,1	UCCCAGAAUAACUCAUCCUCU		410-430	AGAGGATGAGUUAUUCUGGGACG		408-430
AD-1708408,1	CCCAGAAUAACUCAUCCUCCU		1263-1283	AGGAGGAUGAGUUAUUCUGGGAC		1261-1283

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708447,1	GGGAGUGUGGCUCCAGGGAAU		474-494	AUUCCCTGGAGCCACACUCCCUG		472-494
AD-1708454,1	GAGGUCAUCAGCUUUGCUACU		501-521	AGUAGCAAAGCUGAUGACCUCCU		499-521
AD-1708457,1	GUCAUCAGCUUUGCUACUGUU		504-524	AACAGUAGCAAAGCUGAUGACCU		502-524
AD-1708458,1	UCAUCAGCUUUGCUACUGUCU		1357-1377	AGACAGTAGCAAAGCUGAUGACC		1355-1377
AD-1708462,1	CAGCUUUGCUACUGUCACAGU		1361-1381	ACUGTGACAGUAGCAAAGCUGAU		1359-1381
AD-1708464,1	GCUUUGCUACUGUCACAGACU		511-531	AGUCTGTGACAGUAGCAAAGCUG		509-531

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708466,1	UUUGCUACUGUCACAGACUCU		513-533	AGAGTCTGUGACAGUAGCAAAGC		511-533
AD-1708468,1	UGCUACUGUCACAGACUCCAU		515-535	AUGGAGTCUGUGACAGUAGCAAA		513-535
AD-1708473,1	CUGUCACAGACUCCACUUCAU		520-540	AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA		518-540
AD-1708476,1	UCACAGACUCCACUUCAGCCU		523-543	AGGCTGAAGUGGAGUCUGUGACA		521-543
AD-1708478,1	ACAGACUCCACUUCAGCCUAU		525-545	AUAGGCTGAAGUGGAGUCUGUGA		523-545
AD-1708482,1	ACUCCACUUCAGCCUACAGCU		529-549	AGCUGUAGGCUGAAGUGGAGUCU		527-549

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708483,1	CUCCACUUCAGCCUACAGCUU		530-550	AAGCTGTAGGCUGAAGUGGAGUC		528-550
AD-1708485,1	CCACUUCAGCCUACAGCUCCU		532-552	AGGAGCTGUAGGCUGAAGUGGAG		530-552
AD-1708559,1	UGGCACUCUUUGCUUGAGGAU		635-655	AUCCTCAAGCAAAGAGUGCCAGG		633-655
AD-1708561,1	GCACUCUUUGCUUGAGGAUCU		637-657	AGAUCCTCAAGCAAAGAGUGCCA		635-657
AD-1708564,1	CUCUUUGCUUGAGGAUCUUCU		640-660	AGAAGATCCUCAAGCAAAGAGUG		638-660
AD-1708565,1	UCUUUGCUUGAGGAUCUUCCU		641-661	AGGAAGAUCCUCAAGCAAAGAGU		639-661

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708567,1	UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU		643-663	AUCGGAAGAUCCUCAAGCAAAGA		641-663
AD-1708647,1	UGGCUGAGCACCACAUCACCU		1555-1575	AGGUGATGUGGUGCUCAGCCAGG		1553-1575
AD-1708648,1	GGCUGAGCACCACAUCACCAU		1556-1576	AUGGTGAUGUGGUGCUCAGCCAG		1554-1576
AD-1708650,1	CUGAGCACCACAUCACCAACU		706-726	AGUUGGTGAUGUGGUGCUCAGCC		704-726
AD-1708657,1	CCACAUCACCAACCUGGGCUU		713-733	AAGCCCAGGUUGGUGAUGUGGUG		711-733
AD-1708662,1	UCACCAACCUGGGCUGGCAUU		1570-1590	AAUGCCAGCCCAGGUUGGUGAUG		1568-1590

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708680,1	CCUUAACUCUGCCCUCUAGUU		739-759	AACUAGAGGGCAGAGUUAAGGUA		737-759
AD-1708683,1	UAACUCUGCCCUCUAGUGGCU		742-762	AGCCACTAGAGGGCAGAGUUAAG		740-762
AD-1708697,1	GUCUGGUGUCCUGAAACUGCU		1628-1648	AGCAGUTUCAGGACACCAGACUU		1626-1648
AD-1708698,1	UCUGGUGUCCUGAAACUGCAU		1629-1649	AUGCAGTUUCAGGACACCAGACU		1627-1649
AD-1708700,1	UGGUGUCCUGAAACUGCAACU		779-799	AGUUGCAGUUUCAGGACACCAGA		777-799
AD-1708704,1	GUCCUGAAACUGCAACUAGAU		783-803	AUCUAGTUGCAGUUUCAGGACAC		781-803

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708706,1	CCUGAAACUGCAACUAGACUU		785-805	AAGUCUAGUUGCAGUUUCAGGAC		783-805
AD-1708707,1	CUGAAACUGCAACUAGACUGU		786-806	ACAGTCTAGUUGCAGUUUCAGGA		784-806
AD-1708709,1	GAAACUGCAACUAGACUGCAU		788-808	AUGCAGTCUAGUUGCAGUUUCAG		786-808
AD-1708711,1	AACUGCAACUAGACUGCAGAU		790-810	AUCUGCAGUCUAGUUGCAGUUUC		788-810
AD-1708719,1	GCAACAGCACAGUUACUGGAU		820-840	AUCCAGTAACUGUGCUGUUGCCU		818-840
AD-1708721,1	AACAGCACAGUUACUGGACAU		1677-1697	AUGUCCAGUAACUGUGCUGUUGC		1675-1697

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1708724,1	AGCACAGUUACUGGACAACCU		825-845	AGGUTGTCCAGUAACUGUGCUGU		823-845
AD-1708746,1	UUGGACACAGCAGGACACCAU		855-875	AUGGTGTCCUGCUGUGUCCAAGA		853-875
AD-1708748,1	GGACACAGCAGGACACCAGCU		1712-1732	AGCUGGTGUCCUGCUGUGUCCAA		1710-1732
AD-1708751,1	CACAGCAGGACACCAGCAGCU		860-880	AGCUGCTGGUGUCCUGCUGUGUC		858-880
AD-1708759,1	GACACCAGCAGCCCUUCCUAU		868-888	AUAGGAAGGGCUGCUGGUGUCCU		866-888
AD-1708763,1	CCAGCAGCCCUUCCUAGAGCU		872-892	AGCUCUAGGAAGGGCUGCUGGUG		870-892

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708764,1	CAGCAGCCCUUCCUAGAGCUU		873-893	AAGCTCTAGGAAGGGCUGCUGGU		871-893
AD-1708766,1	GCAGCCCUUCCUAGAGCUUAU		1730-1750	AUAAGCTCUAGGAAGGGCUGCUG		1728-1750
AD-1708771,1	CCUUCCUAGAGCUUAAGAUCU		880-900	AGAUCUTAAGCUCUAGGAAGGGC		878-900
AD-1708813,1	UUACGUAGACUUCCAGGAACU		986-1006	AGUUCCTGGAAGUCUACGUAAUG		984-1006
AD-1708819,1	AGACUUCCAGGAACUGGGAUU		992-1012	AAUCCCAGUUCCUGGAAGUCUAC		990-1012
AD-1708842,1	GUACCAGCUGAAUUACUGCAU		1040-1060	AUGCAGTAAUUCAGCUGGUACCC		1038-1060

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708844,1	ACCAGCUGAAUUACUGCAGUU		1042-1062	AACUGCAGUAAUUCAGCUGGUAC		1040-1062
AD-1708849,1	CUGAAUUACUGCAGUGGGCAU		1047-1067	AUGCCCACUGCAGUAAUUCAGCU		1045-1067
AD-1708856,1	ACUGCAGUGGGCAGUGCCCUU		1054-1074	AAGGGCACUGCCCACUGCAGUAA		1052-1074
AD-1708872,1	CAGGCAUUGCUGCCUCUUUCU		1093-1113	AGAAAGAGGCAGCAAUGCCUGGG		1091-1113
AD-1708875,1	CAUUGCUGCCUCUUUCCAUUU		1097-1117	AAAUGGAAAGAGGCAGCAAUGCC		1095-1117
AD-1708882,1	GCCUCUUUCCAUUCUGCCGUU		1104-1124	AACGGCAGAAUGGAAAGAGGCAG		1102-1124

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708887,1	UUUCCAUUCUGCCGUCUUCAU		1109-1129	AUGAAGACGGCAGAAUGGAAAGA		1107-1129
AD-1708889,1	UCCAUUCUGCCGUCUUCAGCU		1111-1131	AGCUGAAGACGGCAGAAUGGAAA		1109-1131
AD-1708890,1	CCAUUCUGCCGUCUUCAGCCU		1112-1132	AGGCTGAAGACGGCAGAAUGGAA		1110-1132
AD-1708899,1	CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGU		1121-1141	ACUUTGAGGAGGCUGAAGACGGC		1119-1141
AD-1708901,1	UCUUCAGCCUCCUCAAAGCCU		1978-1998	AGGCTUTGAGGAGGCUGAAGACG		1976-1998
AD-1708902,1	CUUCAGCCUCCUCAAAGCCAU		1979-1999	AUGGCUTUGAGGAGGCUGAAGAC		1977-1999

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1708907,1	GCCUCCUCAAAGCCAACAAUU		1129-1149	AAUUGUTGGCUUUGAGGAGGCUG		1127-1149
AD-1708908,1	CCUCCUCAAAGCCAACAAUCU		1130-1150	AGAUTGTUGGCUUUGAGGAGGCU		1128-1150
AD-1708911,1	CCUCAAAGCCAACAAUCCUUU		1133-1153	AAAGGATUGUUGGCUUUGAGGAG		1131-1153
AD-1708921,1	AACAAUCCUUGGCCUGCCAGU		1143-1163	ACUGGCAGGCCAAGGAUUGUUGG		1141-1163
AD-1708956,1	UCUCCUCUACCUGGAUCAUAU		2057-2077	AUAUGATCCAGGUAGAGGAGAGA		2055-2077
AD-1708957,1	CUCCUCUACCUGGAUCAUAAU		1203-1223	AUUATGAUCCAGGUAGAGGAGAG		1201-1223

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1708962,1	CUACCUGGAUCAUAAUGGCAU		2063-2083	AUGCCATUAUGAUCCAGGUAGAG		2061-2083
AD-1708963,1	UACCUGGAUCAUAAUGGCAAU		1209-1229	AUUGCCAUUAUGAUCCAGGUAGA		1207-1229
AD-1708971,1	UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAU		2072-2092	AUGACCACAUUGCCAUUAUGAUC		2070-2092
AD-1708974,1	UAAUGGCAAUGUGGUCAAGAU		1220-1240	AUCUTGACCACAUUGCCAUUAUG		1218-1240
AD-1708976,1	AUGGCAAUGUGGUCAAGACGU		1222-1242	ACGUCUTGACCACAUUGCCAUUA		1220-1242
AD-1708977,1	UGGCAAUGUGGUCAAGACGGU		2078-2098	ACCGTCTUGACCACAUUGCCAUU		2076-2098

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1708984,1	GUGGUCAAGACGGAUGUGCCU		2085-2105	AGGCACAUCCGUCUUGACCACAU		2083-2105
AD-1708986,1	GGUCAAGACGGAUGUGCCAGU		2087-2107	ACUGGCACAUCCGUCUUGACCAC		2085-2107
AD-1708990,1	AAGACGGAUGUGCCAGAUAUU		1236-1256	AAUATCTGGCACAUCCGUCUUGA		1234-1256
AD-1709009,1	UGGUGGUGGAGGCCUGUGGCU		1255-1275	AGCCACAGGCCUCCACCACCAUA		1253-1275
AD-1709021,1	CCUGUGGCUGCAGCUAGCAAU		1267-1287	AUUGCUAGCUGCAGCCACAGGCC		1265-1287
AD-1709022,1	CUGUGGCUGCAGCUAGCAAGU		2123-2143	ACUUGCTAGCUGCAGCCACAGGC		2121-2143

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709026,1	GGCUGCAGCUAGCAAGAGGAU		1272-1292	AUCCTCTUGCUAGCUGCAGCCAC		1270-1292
AD-1709028,1	CUGCAGCUAGCAAGAGGACCU		1274-1294	AGGUCCTCUUGCUAGCUGCAGCC		1272-1294
AD-1709031,1	CAGCUAGCAAGAGGACCUGGU		1277-1297	ACCAGGTCCUCUUGCUAGCUGCA		1275-1297
AD-1709032,1	GCUUUGGAGUGAAGAGACCAU		2153-2173	AUGGTCTCUUCACUCCAAAGCCC		2151-2173
AD-1709034,1	UUUGGAGUGAAGAGACCAAGU		2155-2175	ACUUGGTCUCUUCACUCCAAAGC		2153-2175
AD-1709038,1	GAGUGAAGAGACCAAGAUGAU		2159-2179	AUCATCTUGGUCUCUUCACUCCA		2157-2179

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709041,1	UGAAGAGACCAAGAUGAAGUU		1307-1327	AACUTCAUCUUGGUCUCUUCACU		1305-1327
AD-1709044,1	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCU		1310-1330	AGAAACTUCAUCUUGGUCUCUUC		1308-1330
AD-1709052,1	AGAUGAAGUUUCCCAGGCACU		2173-2193	AGUGCCTGGGAAACUUCAUCUUG		2171-2193
AD-1709056,1	GAAGUUUCCCAGGCACAGGGU		1322-1342	ACCCTGTGCCUGGGAAACUUCAU		1320-1342
AD-1709090,1	ACCCAACAACCACCUGGCAAU		1383-1403	AUUGCCAGGUGGUUGUUGGGUUG		1381-1403
AD-1709097,1	AACCACCUGGCAAUAUGACUU		1390-1410	AAGUCATAUUGCCAGGUGGUUGU		1388-1410

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709098,1	ACCACCUGGCAAUAUGACUCU		2246-2266	AGAGTCAUAUUGCCAGGUGGUUG		2244-2266
AD-1709100,1	CACCUGGCAAUAUGACUCACU		1393-1413	AGUGAGTCAUAUUGCCAGGUGGU		1391-1413
AD-1709102,1	CCUGGCAAUAUGACUCACUUU		1395-1415	AAAGTGAGUCAUAUUGCCAGGUG		1393-1415
AD-1709104,1	UGGCAAUAUGACUCACUUGAU		1397-1417	AUCAAGTGAGUCAUAUUGCCAGG		1395-1417
AD-1709106,1	GCAAUAUGACUCACUUGACCU		1399-1419	AGGUCAAGUGAGUCAUAUUGCCA		1397-1419
AD-1709111,1	GGACCCAAAUGGGCACUUUCU		1425-1445	AGAAAGTGCCCAUUUGGGUCCCA		1423-1445

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1709120,1	UGGGCACUUUCUUGUCUGAGU		2289-2309	ACUCAGACAAGAAAGUGCCCAUU		2287-2309
AD-1709122,1	GGCACUUUCUUGUCUGAGACU		1436-1456	AGUCTCAGACAAGAAAGUGCCCA		1434-1456
AD-1709124,1	CACUUUCUUGUCUGAGACUCU		1438-1458	AGAGTCTCAGACAAGAAAGUGCC		1436-1458
AD-1709126,1	CUUUCUUGUCUGAGACUCUGU		1440-1460	ACAGAGTCUCAGACAAGAAAGUG		1438-1460
AD-1709128,1	UUCUUGUCUGAGACUCUGGCU		1442-1462	AGCCAGAGUCUCAGACAAGAAAG		1440-1462
AD-1709130,1	CUUGUCUGAGACUCUGGCUUU		2299-2319	AAAGCCAGAGUCUCAGACAAGAA		2297-2319

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1709148,1	UAUUCCAGGUUGGCUGAUGUU		1463-1483	AACATCAGCCAACCUGGAAUAAG		1461-1483
AD-1709151,1	UCCAGGUUGGCUGAUGUGUUU		1466-1486	AAACACAUCAGCCAACCUGGAAU		1464-1486
AD-1709201,1	CUCUCUCCUCUACCUGGAUCU		1199-1219	AGAUCCAGGUAGAGGAGAGAGAG		1197-1219
AD-1709237,1	GAUUUCCUGCCCUAAGUCCUU		1534-1554	AAGGACTUAGGGCAGGAAAUCAU		1532-1554
AD-1709239,1	UUUCCUGCCCUAAGUCCUGUU		1536-1556	AACAGGACUUAGGGCAGGAAAUC		1534-1556
AD-1709253,1	AGAAGAUGUCAGGGACUAGGU		1557-1577	ACCUAGTCCCUGACAUCUUCUCA		1555-1577

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709254,1	AAGAUGUCAGGGACUAGGGAU		1559-1579	AUCCCUAGUCCCUGACAUCUUCU		1557-1579
AD-1709298,1	AGGAGGAAGCAGAUAGAUGGU		1647-1667	ACCATCTAUCUGCUUCCUCCUCC		1645-1667
AD-1709300,1	GAGGAAGCAGAUAGAUGGUCU		1649-1669	AGACCATCUAUCUGCUUCCUCCU		1647-1669
AD-1709301,1	AGGAAGCAGAUAGAUGGUCCU		2499-2519	AGGACCAUCUAUCUGCUUCCUCC		2497-2519
AD-1709304,1	AAGCAGAUAGAUGGUCCAGCU		2502-2522	AGCUGGACCAUCUAUCUGCUUCC		2500-2522
AD-1709307,1	CAGAUAGAUGGUCCAGCAGGU		1656-1676	ACCUGCTGGACCAUCUAUCUGCU		1654-1676

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709310,1	AUAGAUGGUCCAGCAGGCUUU		1659-1679	AAAGCCTGCUGGACCAUCUAUCU		1657-1679
AD-1709314,1	AUGGUCCAGCAGGCUUGAAGU		1663-1683	ACUUCAAGCCUGCUGGACCAUCU		1661-1683
AD-1709315,1	UGGUCCAGCAGGCUUGAAGCU		2513-2533	AGCUTCAAGCCUGCUGGACCAUC		2511-2533
AD-1709317,1	GUCCAGCAGGCUUGAAGCAGU		1666-1686	ACUGCUTCAAGCCUGCUGGACCA		1664-1686
AD-1709372,1	GGUCAAGAGGGAGAUGGGCAU		2584-2604	AUGCCCAUCUCCCUCUUGACCUU		2582-2604
AD-1709390,1	GCGCUGAGGGAGGAUGCUUAU		1757-1777	AUAAGCAUCCUCCCUCAGCGCCU		1755-1777

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1709410,1	GCACUAAGCCUAAGAAGUUCU		1811-1831	AGAACUTCUUAGGCUUAGUGCCU		1809-1831
AD-1709411,1	CACUAAGCCUAAGAAGUUCCU		1812-1832	AGGAACTUCUUAGGCUUAGUGCC		1810-1832
AD-1709429,1	CAGGACCCACUGGGAGACAAU		1850-1870	AUUGTCTCCCAGUGGGUCCUGUC		1848-1870
AD-1709431,1	GGACCCACUGGGAGACAAGCU		2701-2721	AGCUTGTCUCCCAGUGGGUCCUG		2699-2721
AD-1709433,1	ACCCACUGGGAGACAAGCAUU		1854-1874	AAUGCUTGUCUCCCAGUGGGUCC		1852-1874
AD-1709434,1	CCCACUGGGAGACAAGCAUUU		1855-1875	AAAUGCTUGUCUCCCAGUGGGUC		1853-1875

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1709442,1	GAGACAAGCAUUUAUACUUUU		2712-2732	AAAAGUAUAAAUGCUUGUCUCCC		2710-2732
AD-1709443,1	AGACAAGCAUUUAUACUUUCU		1864-1884	AGAAAGTAUAAAUGCUUGUCUCC		1862-1884
AD-1709502,1	AGGUCAAGAGGGAGAUGGGCU		1734-1754	AGCCCATCUCCCUCUUGACCUUC		1732-1754
AD-1711741,1	CAAGCACAGCUAUCCAUCAGU		27-47	ACUGAUGGAUAGCUGUGCUUGCU		25-47
AD-1711742,1	AUCUACUUUCAGCCUUCCUGU		50-70	ACAGGAAGGCUGAAAGUAGAUCU		48-70
AD-1711743,1	AGCCAAGCAGCAAAUCCUGGU		368-388	ACCAGGAUUUGCUGCUUGGCUCU		366-388

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1711744,1	ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU		402-422	AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCU		400-422
AD-1711745,1	CCUGGCACUCUUUGCUUGAGU		633-653	ACUCAAGCAAAGAGUGCCAGGCU		631-653
AD-1711746,1	CUGGCACUCUUUGCUUGAGGU		634-654	ACCUCAAGCAAAGAGUGCCAGCU		632-654
AD-1711747,1	CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGU		642-662	ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGCU		640-662
AD-1711748,1	UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU		643-663	ATCGGAAGAUCCUCAAGCAAACU		641-663
AD-1711749,1	UUGCUUGAGGAUCUUCCGAUU		644-664	AAUCGGAAGAUCCUCAAGCAACU		642-664

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1711750,1	UGCUUGAGGAUCUUCCGAUGU		645-665	ACAUCGGAAGATCCUCAAGCACU		643-665
AD-1711751,1	GCUUGAGGAUCUUCCGAUGGU		646-666	ACCATCGGAAGAUCCUCAAGCCU		644-666
AD-1711752,1	AGCACCACAUCACCAACCUGU		709-729	ACAGGUTGGUGAUGUGGUGCUCU		707-729
AD-1711753,1	ACGUAGACUUCCAGGAACUGU		988-1008	ACAGTUCCUGGAAGUCUACGUCU		986-1008
AD-1711754,1	CGUAGACUUCCAGGAACUGGU		989-1009	ACCAGUTCCUGGAAGUCUACGCU		987-1009
AD-1711755,1	GACUUCCAGGAACUGGGAUGU		993-1013	ACAUCCCAGUUCCUGGAAGUCCU		991-1013

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1711756,1	UGCUGCCUCUUUCCAUUCUGU		1100-1120	ACAGAATGGAAAGAGGCAGCACU		1098-1120
AD-1711757,1	GCUGCCUCUUUCCAUUCUGCU		1101-1121	AGCAGAAUGGAAAGAGGCAGCCU		1099-1121
AD-1711758,1	CUGCCUCUUUCCAUUCUGCCU		1102-1122	AGGCAGAAUGGAAAGAGGCAGCU		1100-1122
AD-1711759,1	UUCCAUUCUGCCGUCUUCAGU		1110-1130	ACUGAAGACGGCAGAAUGGAACU		1108-1130
AD-1711760,1	CCUCAAAGCCAACAAUCCUUU		1133-1153	AAAGGATUGUUGGCUUUGAGGCU		1131-1153
AD-1711761,1	CUCAAAGCCAACAAUCCUUGU		1134-1154	ACAAGGAUUGUTGGCUUUGAGCU		1132-1154

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1711762,1	UGUGUCCCUACUGCCCGAAGU		1173-1193	ACUUCGGGCAGTAGGGACACACU		1171-1193
AD-1711763,1	GUGUCCCUACUGCCCGAAGGU		1174-1194	ACCUTCGGGCAGUAGGGACACCU		1172-1194
AD-1711764,1	CCUCUACCUGGAUCAUAAUGU		1205-1225	ACAUTATGAUCCAGGUAGAGGCU		1203-1225
AD-1711765,1	CUCUACCUGGAUCAUAAUGGU		1206-1226	ACCATUAUGAUCCAGGUAGAGCU		1204-1226
AD-1711766,1	GGAUCAUAAUGGCAAUGUGGU		1214-1234	ACCACATUGCCAUUAUGAUCCCU		1212-1234
AD-1711767,1	GAUCAUAAUGGCAAUGUGGUU		1215-1235	AACCACAUUGCCAUUAUGAUCCU		1213-1235

Nombre dúplex	Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5	Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’	SEQ ID NO.	Rango en NM_031479,5
AD-1711768,1	AUGGCAAUGUGGUCAAGACGU		1222-1242	ACGUCUTGACCACAUUGCCAUCU		1220-1242
AD-1711769,1	GGCAAUGUGGUCAAGACGGAU		1224-1244	ATCCGUCUUGACCACAUUGCCCU		1222-1244
AD-1711770,1	GCAAUGUGGUCAAGACGGAUU		1225-1245	AAUCCGTCUUGACCACAUUGCCU		1223-1245
AD-1711771,1	UGCCAGAUAUGGUGGUGGAGU		1246-1266	ACUCCACCACCAUAUCUGGCACU		1244-1266
AD-1711772,1	UGGCUGCAGCUAGCAAGAGGU		1271-1291	ACCUCUTGCUAGCUGCAGCCACU		1269-1291
AD-1711773,1	GGAGUGAAGAGACCAAGAUGU		1303-1323	ACAUCUTGGUCTCUUCACUCCCU		1301-1323

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena de sentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**	**Secuencia de cadena de antisentido 5’ a 3’**	**SEQ ID NO.**	**Rango en NM_031479,5**
AD-1711774,1	AAGAGACCAAGAUGAAGUUUU		1309-1329	AAAACUTCAUCTUGGUCUCUUCU		1307-1329
AD-1711775,1	UUCCAGGUUGGCUGAUGUGUU		1465-1485	AACACATCAGCCAACCUGGAACU		1463-1485
AD-1711776,1	CCAGGUUGGCUGAUGUGUUGU		1467-1487	ACAACACAUCAGCCAACCUGGCU		1465-1487
AD-1711777,1	CAGGUUGGCUGAUGUGUUGGU		1468-1488	ACCAACACAUCAGCCAACCUGCU		1466-1488
AD-1711778,1	GUCCAGCAGGCUUGAAGCAGU		1666-1686	ACUGCUTCAAGCCUGCUGGACCU		1664-1686
AD-1711779,1	GGAGACAAGCAUUUAUACUUU		1862-1882	AAAGTATAAAUGCUUGUCUCCCU		1860-1882

Tabla 20. Secuencias de cadena sentido y antisentido modificadas de agentes de ARNbc de INHBE

Nombre dúplex	**Secuencia de cadena sentido 5' a 3'**	**SEQ ID NO**	**Secuencia de cadena antisentido 5' a 3'**	**SEQ ID NO**	**Secuencia diana del ARNm**	**SEQ ID NO.**
AD-1706265,1	gscscagacaUfGfAfgcugugagguL96		asdCscudCadCagcudCaUfgucuggcsusa		UAGCCAGACAUGAGCUGUGAGGG	
AD-1706266,1	cscsagacauGfAfGfcugugaggguL96		asdCsccdTcdAcagcdTcAfugucuggscsu		AGCCAGACAUGAGCUGUGAGGGU	
AD-1706268,1	asgsacaugaGfCfUfgugagggucuL96		asdGsacdCcdTcacadGcUfcaugucusgsg		CCAGACAUGAGCUGUGAGGGUCA	
AD-1706269,1	gsascaugagCfUfGfugagggucauL96		asdTsgadCcdCucacdAgCfucaugucsusg		CAGACAUGAGCUGUGAGGGUCAA	
AD-1706270,1	ascsaugagcUfGfUfgagggucaauL96		asdTsugdAcdCcucadCaGfcucauguscsu		AGACAUGAGCUGUGAGGGUCAAG	

AD-1706271,1	csasugagcuGfUfGfaggucaaguL96		asdCsuudGadCccucdAcAfgcucaugsusc		GACAUGAGCUGUGAGGGUCAAGC	
AD-1706272,1	asusgagcugUfGfAfggucaagcuL96		asdGscudTgdAcccudCaCfagcucausgsu		ACAUGAGCUGUGAGGGUCAAGCA	
AD-1706273,1	usgsagcuguGfAfGfggucaagcauL96		asdTsgcdTudGacccdTcAfcagcucasusg		CAUGAGCUGUGAGGGUCAAGCAC	
AD-1706274,1	gsasgcugugAfGfGfgucaagcacuL96		asdGsugdCudTgaccdCuCfacagcucsasu		AUGAGCUGUGAGGGUCAAGCACA	
AD-1706275,1	asgscugugaGfGfGfucaagcacauL96		asdTsgudGcdTugacdCcUfcacagcuscsa		UGAGCUGUGAGGGUCAAGCACAG	
AD-1706276,1	gscsugugagGfGfUfcaagcacaguL96		asdCsugdTgdCuugadCcCfucacagcsusc		GAGCUGUGAGGGUCAAGCACAGC	
AD-1706277,1	csusgugaggGfUfCfaagcacagcuL96		asdGscudGudGcuugdAcCfcucacagscsu		AGCUGUGAGGGUCAAGCACAGCU	
AD-1706278,1	usgsugagggUfCfAfagcacagcuuL96		asdAsgcdTgdTgcuudGaCfccucacasgsc		GCUGUGAGGGUCAAGCACAGCUA	

AD-1706279,1	gsusgaggguCfAfAfgcacagcuauL96		asdTsagdCudGugcudTgAfcccucacsasg		CUGUGAGGGUCAAGCACAGCUAU	
AD-1706280,1	usgsagggucAfAfGfcacagcuauuL96		asdAsuadGcdTgugcdTuGfacccucascsa		UGUGAGGGUCAAGCACAGCUAUC	
AD-1706281,1	gsasgggucaAfGfCfacagcuaucuL96		asdGsaudAgdCugugdCuUfgacccucsasc		GUGAGGGUCAAGCACAGCUAUCC	
AD-1706282,1	asgsggucaaGfCfAfcagcuauccuL96		asdGsgadTadGcugudGcUfugacccuscsa		UGAGGGUCAAGCACAGCUAUCCA	
AD-1706283,1	gsgsgucaagCfAfCfagcuauccauL96		asdTsggdAudAgcugdTgCfuugacccsusc		GAGGGUCAAGCACAGCUAUCCAU	
AD-1706287,1	csasagcacaGfCfUfauccaucaguL96		asdCsugdAudGgauadGcUfgugcuugsasc		GUCAAGCACAGCUAUCCAUCAGA	
AD-1706288,1	asasgcacagCfUfAfuccaucagauL96		asdTscudGadTggaudAgCfugugcuusgsa		UCAAGCACAGCUAUCCAUCAGAU	
AD-1706290,1	gscsacagcuAfUfCfcaucagauguL96		asdCsaudCudGauggdAuAfgcugugcsusu		AAGCACAGCUAUCCAUCAGAUGA	

AD-1706291,1	csascagcuaUfCfCfaucagaugauL96		asdTscadTcdTgaugdGaUfagcugugscsu		AGCACAGCUAUCCAUCAGAUGAU	
AD-1706292,1	ascsagcuauCfCfAfucagaugauuL96		asdAsucdAudCugaudGgAfuagcugusgsc		GCACAGCUAUCCAUCAGAUGAUC	
AD-1706293,1	csasgcuaucCfAfUfcagaugaucuL96		asdGsaudCadTcugadTgGfauagcugsusg		CACAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU	
AD-1706294,1	asgscuauccAfUfCfagaugaucuuL96		asdAsgadTcdAucugdAuGfgauagcusgsu		ACAGCUAUCCAUCAGAUGAUCUA	
AD-1706295,1	gscsuauccaUfCfAfgaugaucuauL96		asdTsagdAudCaucudGaUfggauagcsusg		CAGCUAUCCAUCAGAUGAUCUAC	
AD-1706296,1	csusauccauCfAfGfaugaucuacuL96		asdGsuadGadTcaucdTgAfuggauagscsu		AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUACU	
AD-1706297,1	usasuccaucAfGfAfugaucuacuuL96		asdAsgudAgdAucaudCuGfauggauasgsc		GCUAUCCAUCAGAUGAUCUACUU	
AD-1706298,1	asusccaucaGfAfUfgaucuacuuuL96		asdAsagdTadGaucadTcUfgauggausasg		CUAUCCAUCAGAUGAUCUACUUU	

AD-1706299,1	uscscaucagAfUfGfaucuacuuuuL96		asdAsaadGudAgaucdAuCfugauggasusa		UAUCCAUCAGAUGAUCUACUUUC	
AD-1706300,1	cscsaucagaUfGfAfucuacuuucuL96		asdGsaadAgdTagaudCaUfcugauggsasu		AUCCAUCAGAUGAUCUACUUUCA	
AD-1706301,1	csasucagauGfAfUfcuacuuucauL96		asdTsgadAadGuagadTcAfucugaugsgsa		UCCAUCAGAUGAUCUACUUUCAG	
AD-1706302,1	asuscagaugAfUfCfuacuuucaguL96		asdCsugdAadAguagdAuCfaucugausgsg		CCAUCAGAUGAUCUACUUUCAGC	
AD-1706303,1	uscsagaugaUfCfUfacuuucagcuL96		asdGscudGadAaguadGaUfcaucugasusg		CAUCAGAUGAUCUACUUUCAGCC	
AD-1706304,1	csasgaugauCfUfAfcuuucagccuL96		asdGsgcdTgdAaagudAgAfucaucugsasu		AUCAGAUGAUCUACUUUCAGCCU	
AD-1706305,1	asgsaugaucUfAfCfuuucagccuuL96		asdAsggdCudGaaagdTaGfaucaucusgsa		UCAGAUGAUCUACUUUCAGCCUU	
AD-1706306,1	gsasugaucuAfCfUfucagccuuuL96		asdAsagdGcdTgaaadGuAfgaucaucsusg		CAGAUGAUCUACUUUCAGCCUUC	

AD-1706307,1	asusgaucuaCfUfUfucagccuucuL96		asdGsaadGgdCugaadAgUfagaucauscsu		AGAUGAUCUACUUUCAGCCUUCC	
AD-1706308,1	usgsaucuacUfUfUfcagccuuccuL96		asdGsgadAgdGcugadAaGfuagaucasusc		GAUGAUCUACUUUCAGCCUUCCU	
AD-1706309,1	gsasucuacuUfUfCfagccuuccuuL96		asdAsggdAadGgcugdAaAfguagaucsasu		AUGAUCUACUUUCAGCCUUCCUG	
AD-1706310,1	asuscuacuuUfCfAfgccuuccuguL96		asdCsagdGadAggcudGaAfaguagauscsa		UGAUCUACUUUCAGCCUUCCUGA	
AD-1706311,1	uscsuacuuuCfAfGfccuuccugauL96		asdTscadGgdAaggcdTgAfaaguagasusc		GAUCUACUUUCAGCCUUCCUGAG	
AD-1706312,1	csusacuuucAfGfCfcuuccugaguL96		asdCsucdAgdGaaggdCuGfaaaguagsasu		AUCUACUUUCAGCCUUCCUGAGU	
AD-1706313,1	usascuuucaGfCfCfuuccugaguuL96		asdAscudCadGgaagdGcUfgaaaguasgsa		UCUACUUUCAGCCUUCCUGAGUC	
AD-1706314,1	ascsuuucagCfCfUfuccugagucuL96		asdGsacdTcdAggaadGgCfugaaagusasg		CUACUUUCAGCCUUCCUGAGUCC	

AD-1706318,1	uscsagccuuCfCfUfgaguccca guL96		asdCsugdGgdAcucadGgAfaggcugasasa		UUUCAGCCUUCCUGAGUCCCAGA	
AD-1706337,1	gsascaauagAfAfGfacaggu ggcuL96		asdGsccdAcdCugucdTuCfuauugucsusg		CAGACAAUAGAAGACAGGUGGCU	
AD-1706338,1	ascsaauagaAfGfAfcaggu ggcuuL96		asdAsgcdCadCcugudCuUfcuauuguscsu		AGACAAUAGAAGACAGGUGGCUG	
AD-1706380,1	gsusggcaguGfGfUfgucugcu guuL96		asdAscadGcdAgacadCcAfcugccacsasc		GUGUGGCAGUGGUGUCUGCUGUC	
AD-1706381,1	usgsgcagugGfUfGfucugcu gucuL96		asdGsacdAgdCagacdAcCfacugccascsa		UGUGGCAGUGGUGUCUGCUGUCA	
AD-1706382,1	gsgscaguggUfGfUfcugcu gucauL96		asdTsgadCadGcagadCaCfcacugccsasc		GUGGCAGUGGUGUCUGCUGUCAC	
AD-1706383,1	gscsagugguGfUfCfugcu gucacuL96		asdGsugdAcdAgcagdAcAfccacugcscsa		UGGCAGUGGUGUCUGCUGUCACU	
AD-1706384,1	csasguggugUfCfUfgcugucacuuL96		asdAsgudGadCagcadGaCfaccacugscsc		GGCAGUGGUGUCUGCUGUCACUG	

AD-1706385,1	asgsugguguCfUfGfcugucacuguL96		asdCsagdTgdAcagcdAgAfcaccacusgsc		GCAGUGGUGUCUGCUGUCACUGU	
AD-1706386,1	gsusggugucUfGfCfugucacuguuL96		asdAscadGudGacagdCaGfacaccacsusg		CAGUGGUGUCUGCUGUCACUGUG	
AD-1706387,1	usgsgugucuGfCfUfgucacuguguL96		asdCsacdAgdTgacadGcAfgacaccascsu		AGUGGUGUCUGCUGUCACUGUGC	
AD-1706388,1	gsgsugucugCfUfGfucacugugcuL96		asdGscadCadGugacdAgCfagacaccsasc		GUGGUGUCUGCUGUCACUGUGCC	
AD-1706407,1	csasgacucaAfCfAfgacggagcauL96		asdTsgcdTcdCgucudGuUfgagucugsasu		AUCAGACUCAACAGACGGAGCAA	
AD-1706408,1	asgsacucaaCfAfGfacggagcaauL96		asdTsugdCudCcgucdTgUfugagucusgsa		UCAGACUCAACAGACGGAGCAAC	
AD-1706409,1	gsascucaacAfGfAfcggagcaacuL96		asdGsuudGcdTccgudCuGfuugagucsusg		CAGACUCAACAGACGGAGCAACU	
AD-1706410,1	ascsucaacaGfAfCfggagcaacuuL96		asdAsgudTgdCuccgdTcUfguugaguscsu		AGACUCAACAGACGGAGCAACUG	

AD-1706411,1	csuscaacagAfCfGfgagcaacuguL96		asdCsagdTudGcuccdGuCfuguugagsusc		GACUCAACAGACGGAGCAACUGC	
AD-1706412,1	uscsaacagaCfGfGfagcaacugcuL96		asdGscadGudTgcucdCgUfcuguugasgsu		ACUCAACAGACGGAGCAACUGCC	
AD-1706413,1	csasacagacGfGfAfgcaacugccuL96		asdGsgcdAgdTugcudCcGfucuguugsasg		CUCAACAGACGGAGCAACUGCCA	
AD-1706414,1	asascagacgGfAfGfcaacugccauL96		asdTsggdCadGuugcdTcCfgucuguusgsa		UCAACAGACGGAGCAACUGCCAU	
AD-1706415,1	ascsagacggAfGfCfaacugccauuL96		asdAsugdGcdAguugdCuCfcgucugususg		CAACAGACGGAGCAACUGCCAUC	
AD-1706416,1	csasgacggaGfCfAfacugccaucuL96		asdGsaudGgdCaguudGcUfccgucugsusu		AACAGACGGAGCAACUGCCAUCC	
AD-1706417,1	asgsacggagCfAfAfcugccauccuL96		asdGsgadTgdGcagudTgCfuccgucusgsu		ACAGACGGAGCAACUGCCAUCCG	
AD-1706418,1	gsascggagcAfAfCfugccauccguL96		asdCsggdAudGgcagdTuGfcuccgucsusg		CAGACGGAGCAACUGCCAUCCGA	

AD-1706419,1	ascsggagcaAfCfUfgccauccgauL96		asdTscgdGadTggcadGuUfgcuccguscsu		AGACGGAGCAACUGCCAUCCGAG	
AD-1706420,1	csgsgagcaaCfUfGfccauccgaguL96		asdCsucdGgdAuggcdAgUfugcuccgsusc		GACGGAGCAACUGCCAUCCGAGG	
AD-1706421,1	gsgsagcaacUfGfCfcauccgagguL96		asdCscudCgdGauggdCaGfuugcuccsgsu		ACGGAGCAACUGCCAUCCGAGGC	
AD-1706423,1	asgscaacugCfCfAfuccgaggcuuL96		asdAsgcdCudCggaudGgCfaguugcuscsc		GGAGCAACUGCCAUCCGAGGCUC	
AD-1706424,1	gscsaacugcCfAfUfccgaggcucuL96		asdGsagdCcdTcggadTgGfcaguugcsusc		GAGCAACUGCCAUCCGAGGCUCC	
AD-1706425,1	csasacugccAfUfCfcgaggcuccuL96		asdGsgadGcdCucggdAuGfgcaguugscsu		AGCAACUGCCAUCCGAGGCUCCU	
AD-1706520,1	csasagcagaAfCfGfagcucugguuL96		asdAsccdAgdAgcucdGuUfcugcuugsgsg		CCCAAGCAGAACGAGCUCUGGUG	
AD-1706521,1	asasgcagaaCfGfAfgcucugguguL96		asdCsacdCadGagcudCgUfucugcuusgsg		CCAAGCAGAACGAGCUCUGGUGC	

AD-1706522,1	asgscagaacGfAfGfcucuggugcuL96		asdGscadCcdAgagcdTcGfuucugcususg		CAAGCAGAACGAGCUCUGGUGCU	
AD-1706523,1	gscsagaacgAfGfCfucuggugcuuL96		asdAsgcdAcdCagagdCuCfguucugcsusu		AAGCAGAACGAGCUCUGGUGCUG	
AD-1706524,1	csasgaacgaGfCfUfcuggugcuguL96		asdCsagdCadCcagadGcUfcguucugscsu		AGCAGAACGAGCUCUGGUGCUGG	
AD-1706525,1	asgsaacgagCfUfCfuggugcugguL96		asdCscadGcdAccagdAgCfucguucusgsc		GCAGAACGAGCUCUGGUGCUGGA	
AD-1706526,1	gsasacgagcUfCfUfggugcuggauL96		asdTsccdAgdCaccadGaGfcucguucsusg		CAGAACGAGCUCUGGUGCUGGAG	
AD-1706527,1	asascgagcuCfUfGfgugcuggaguL96		asdCsucdCadGcaccdAgAfgcucguuscsu		AGAACGAGCUCUGGUGCUGGAGC	
AD-1706528,1	ascsgagcucUfGfGfugcuggagcuL96		asdGscudCcdAgcacdCaGfagcucgususc		GAACGAGCUCUGGUGCUGGAGCU	
AD-1706530,1	gsasgcucugGfUfGfcuggagcuauL96		asdTsagdCudCcagcdAcCfagagcucsgsu		ACGAGCUCUGGUGCUGGAGCUAG	

AD-1706532,1	gscsucugguGfCfUfggagcuagcuL96		asdGscudAgdCuccadGcAfccagagcsusc		GAGCUCUGGUGCUGGAGCUAGCC	
AD-1706533,1	csuscuggugCfUfGfgagcuagccuL96		asdGsgcdTadGcuccdAgCfaccagagscsu		AGCUCUGGUGCUGGAGCUAGCCA	
AD-1706534,1	uscsuggugcUfGfGfagcuagccauL96		asdTsggdCudAgcucdCaGfcaccagasgsc		GCUCUGGUGCUGGAGCUAGCCAA	
AD-1706535,1	csusggugcuGfGfAfgcuagccaauL96		asdTsugdGcdTagcudCcAfgcaccagsasg		CUCUGGUGCUGGAGCUAGCCAAG	
AD-1706536,1	usgsgugcugGfAfGfcuagccaaguL96		asdCsuudGgdCuagcdTcCfagcaccasgsa		UCUGGUGCUGGAGCUAGCCAAGC	
AD-1706537,1	gsgsugcuggAfGfCfuagccaagcuL96		asdGscudTgdGcuagdCuCfcagcaccsasg		CUGGUGCUGGAGCUAGCCAAGCA	
AD-1706538,1	gsusgcuggaGfCfUfagccaagcauL96		asdTsgcdTudGgcuadGcUfccagcacscsa		UGGUGCUGGAGCUAGCCAAGCAG	
AD-1706539,1	usgscuggagCfUfAfgccaagcaguL96		asdCsugdCudTggcudAgCfuccagcascsc		GGUGCUGGAGCUAGCCAAGCAGC	

AD-1706543,1	gsgsagcuagCfCfAfagcagcaaauL96		asdTsuudGcdTgcuudGgCfuagcuccsasg		CUGGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU	
AD-1706544,1	gsasgcuagcCfAfAfgcagcaaauuL96		asdAsuudTgdCugcudTgGfcuagcucscsa		UGGAGCUAGCCAAGCAGCAAAUC	
AD-1706545,1	asgscuagccAfAfGfcagcaaaucuL96		asdGsaudTudGcugcdTuGfgcuagcuscsc		GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAUCC	
AD-1706546,1	gscsuagccaAfGfCfagcaaauccuL96		asdGsgadTudTgcugdCuUfggcuagcsusc		GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU	
AD-1706547,1	csusagccaaGfCfAfgcaaauccuuL96		asdAsggdAudTugcudGcUfuggcuagscsu		AGCUAGCCAAGCAGCAAAUCCUG	
AD-1706548,1	usasgccaagCfAfGfcaaauccuguL96		asdCsagdGadTuugcdTgCfuuggcuasgsc		GCUAGCCAAGCAGCAAAUCCUGG	
AD-1706549,1	asgsccaagcAfGfCfaaauccugguL96		asdCscadGgdAuuugdCuGfcuuggcusasg		CUAGCCAAGCAGCAAAUCCUGGA	
AD-1706550,1	gscscaagcaGfCfAfaauccuggauL96		asdTsccdAgdGauuudGcUfgcuuggcsusa		UAGCCAAGCAGCAAAUCCUGGAU	

AD-1706578,1	ascscugaccAfGfUfcgucccagauL96		asdTscudGgdGacgadCuGfgucaggusgsc		GCACCUGACCAGUCGUCCCAGAA	
AD-1706579,1	cscsugaccaGfUfCfgucccagaauL96		asdTsucdTgdGgacgdAcUfggucaggsusg		CACCUGACCAGUCGUCCCAGAAU	
AD-1706580,1	csusgaccagUfCfGfucccagaauuL96		asdAsuudCudGggacdGaCfuggucagsgsu		ACCUGACCAGUCGUCCCAGAAUA	
AD-1706581,1	usgsaccaguCfGfUfccagaauauL96		asdTsaudTcdTgggadCgAfcuggucasgsg		CCUGACCAGUCGUCCCAGAAUAA	
AD-1706582,1	gsasccagucGfUfCfccagaauaauL96		asdTsuadTudCugggdAcGfacuggucsasg		CUGACCAGUCGUCCCAGAAUAAC	
AD-1706583,1	ascscagucgUfCfCfcagaauaacuL96		asdGsuudAudTcuggdGaCfgacugguscsa		UGACCAGUCGUCCCAGAAUAACU	
AD-1706584,1	cscsagucguCfCfCfagaauaacuuL96		asdAsgudTadTucugdGgAfcgacuggsusc		GACCAGUCGUCCCAGAAUAACUC	
AD-1706585,1	csasgucgucCfCfAfgaauaacucuL96		asdGsagdTudAuucudGgGfacgacugsgsu		ACCAGUCGUCCCAGAAUAACUCA	

AD-1706586,1	asgsucguccCfAfGfaauaacucauL96		asdTsgadGudTauucdTgGfgacgacusgsg		CCAGUCGUCCCAGAAUAACUCAU	
AD-1706587,1	gsuscgucccAfGfAfauaacucauuL96		asdAsugdAgdTuauudCuGfggacgacsusg		CAGUCGUCCCAGAAUAACUCAUC	
AD-1706588,1	uscsgucccaGfAfAfuaacucaucuL96		asdGsaudGadGuuaudTcUfgggacgascsu		AGUCGUCCCAGAAUAACUCAUCC	
AD-1706589,1	csgsucccagAfAfUfaacucauccuL96		asdGsgadTgdAguuadTuCfugggacgsasc		GUCGUCCCAGAAUAACUCAUCCU	
AD-1706590,1	gsuscccagaAfUfAfacucauccuuL96		asdAsggdAudGaguudAuUfcugggacsgsa		UCGUCCCAGAAUAACUCAUCCUC	
AD-1706591,1	uscsccagaaUfAfAfcucauccucuL96		asdGsagdGadTgagudTaUfucugggascsg		CGUCCCAGAAUAACUCAUCCUCC	
AD-1706592,1	cscscagaauAfAfCfucauccuccuL96		asdGsgadGgdAugagdTuAfuucugggsasc		GUCCCAGAAUAACUCAUCCUCCA	
AD-1706593,1	cscsagaauaAfCfUfcauccuccauL96		asdTsggdAgdGaugadGuUfauucuggsgsa		UCCCAGAAUAACUCAUCCUCCAC	

AD-1706594,1	csasgaauaaCfUfCfauccuccacuL96		asdGsugdGadGgaugdAgUfuauucugsgsg		CCCAGAAUAACUCAUCCUCCACC	
AD-1706635,1	gsgsgaguguGfGfCfuccagggaauL96		asdTsucdCcdTggagdCcAfcacucccsusg		CAGGGAGUGUGGCUCCAGGGAAU	
AD-1706636,1	gsgsagugugGfCfUfccagggaauuL96		asdAsuudCcdCuggadGcCfacacuccscsu		AGGGAGUGUGGCUCCAGGGAAUG	
AD-1706637,1	gsasguguggCfUfCfcagggaauguL96		asdCsaudTcdCcuggdAgCfcacacucscsc		GGGAGUGUGGCUCCAGGGAAUGG	
AD-1706638,1	asgsuguggcUfCfCfagggaaugguL96		asdCscadTudCccugdGaGfccacacuscsc		GGAGUGUGGCUCCAGGGAAUGGG	
AD-1706639,1	gsasggagguCfAfUfcagcuuugcuL96		asdGscadAadGcugadTgAfccuccucscsc		GGGAGGAGGUCAUCAGCUUUGCU	
AD-1706640,1	asgsgaggucAfUfCfagcuuugcuuL96		asdAsgcdAadAgcugdAuGfaccuccuscsc		GGAGGAGGUCAUCAGCUUUGCUA	
AD-1706641,1	gsgsaggucaUfCfAfgcuuugcuauL96		asdTsagdCadAagcudGaUfgaccuccsusc		GAGGAGGUCAUCAGCUUUGCUAC	

AD-1706642,1	gsasggucauCfAfGfcuuugcuacuL96		asdGsuadGcdAaagcdTgAfugaccucscsu		AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUACU	
AD-1706643,1	asgsgucaucAfGfCfuuugcuacuuL96		asdAsgudAgdCaaagdCuGfaugaccuscsc		GGAGGUCAUCAGCUUUGCUACUG	
AD-1706644,1	gsgsucaucaGfCfUfuugcuacuguL96		asdCsagdTadGcaaadGcUfgaugaccsusc		GAGGUCAUCAGCUUUGCUACUGU	
AD-1706645,1	gsuscaucagCfUfUfugcuacuguuL96		asdAscadGudAgcaadAgCfugaugacscsu		AGGUCAUCAGCUUUGCUACUGUC	
AD-1706646,1	uscsaucagcUfUfUfgcuacugucuL96		asdGsacdAgdTagcadAaGfcugaugascsc		GGUCAUCAGCUUUGCUACUGUCA	
AD-1706649,1	uscsagcuuuGfCfUfacugucacauL96		asdTsgudGadCaguadGcAfaagcugasusg		CAUCAGCUUUGCUACUGUCACAG	
AD-1706650,1	csasgcuuugCfUfAfcugucacaguL96		asdCsugdTgdAcagudAgCfaaagcugsasu		AUCAGCUUUGCUACUGUCACAGA	
AD-1706651,1	asgscuuugcUfAfCfugucacagauL96		asdTscudGudGacagdTaGfcaaagcusgsa		UCAGCUUUGCUACUGUCACAGAC	

AD-1706652,1	gscsuuugcuAfCfUfgucacagacuL96		asdGsucdTgdTgacadGuAfgcaaagcsusg		CAGCUUUGCUACUGUCACAGACU	
AD-1706653,1	csusuugcuaCfUfGfucacagacuuL96		asdAsgudCudGugacdAgUfagcaaagscsu		AGCUUUGCUACUGUCACAGACUC	
AD-1706654,1	ususugcuacUfGfUfcacagacucuL96		asdGsagdTcdTgugadCaGfuagcaaasgsc		GCUUUGCUACUGUCACAGACUCC	
AD-1706655,1	ususgcuacuGfUfCfacagacuccuL96		asdGsgadGudCugugdAcAfguagcaasasg		CUUUGCUACUGUCACAGACUCCA	
AD-1706656,1	usgscuacugUfCfAfcagacuccauL96		asdTsggdAgdTcugudGaCfaguagcasasa		UUUGCUACUGUCACAGACUCCAC	
AD-1706660,1	ascsugucacAfGfAfcuccacuucuL96		asdGsaadGudGgagudCuGfugacagusasg		CUACUGUCACAGACUCCACUUCA	
AD-1706661,1	csusgucacaGfAfCfuccacuucauL96		asdTsgadAgdTggagdTcUfgugacagsusa		UACUGUCACAGACUCCACUUCAG	
AD-1706662,1	usgsucacagAfCfUfccacuucaguL96		asdCsugdAadGuggadGuCfugugacasgsu		ACUGUCACAGACUCCACUUCAGC	

AD-1706664,1	uscsacagacUfCfCfacuucagccuL96		asdGsgcdTgdAagugdGaGfucugugascsa		UGUCACAGACUCCACUUCAGCCU	
AD-1706665,1	csascagacuCfCfAfcuucagccuuL96		asdAsggdCudGaagudGgAfgucugugsasc		GUCACAGACUCCACUUCAGCCUA	
AD-1706666,1	ascsagacucCfAfCfucagccuauL96		asdTsagdGcdTgaagdTgGfagucugusgsa		UCACAGACUCCACUUCAGCCUAC	
AD-1706667,1	csasgacuccAfCfUfucagccuacuL96		asdGsuadGgdCugaadGuGfgagucugsusg		CACAGACUCCACUUCAGCCUACA	
AD-1706668,1	asgsacuccaCfUfUfcagccuacauL96		asdTsgudAgdGcugadAgUfggagucusgsu		ACAGACUCCACUUCAGCCUACAG	
AD-1706669,1	gsascuccacUfUfCfagccuacaguL96		asdCsugdTadGgcugdAaGfuggagucsusg		CAGACUCCACUUCAGCCUACAGC	
AD-1706670,1	ascsuccacuUfCfAfgccuacagcuL96		asdGscudGudAggcudGaAfguggaguscsu		AGACUCCACUUCAGCCUACAGCU	
AD-1706671,1	csusccacuuCfAfGfccuacagcuuL96		asdAsgcdTgdTaggcdTgAfaguggagsusc		GACUCCACUUCAGCCUACAGCUC	

AD-1706672,1	uscscacuucAfGfCfcuacagcucuL96		asdGsagdCudGuaggdCuGfaaguggasgsu		ACUCCACUUCAGCCUACAGCUCC	
AD-1706673,1	cscsacuucaGfCfCfuacagcuccuL96		asdGsgadGcdTguagdGcUfgaaguggsasg		CUCCACUUCAGCCUACAGCUCCC	
AD-1706674,1	csascuucagCfCfUfacagcucccuL96		asdGsggdAgdCuguadGgCfugaagugsgsa		UCCACUUCAGCCUACAGCUCCCU	
AD-1706675,1	ascsuucagcCfUfAfcagcucccuuL96		asdAsggdGadGcugudAgGfcugaagusgsg		CCACUUCAGCCUACAGCUCCCUG	
AD-1706678,1	uscsagccuaCfAfGfcucccugcuuL96		asdAsgcdAgdGgagcdTgUfaggcugasasg		CUUCAGCCUACAGCUCCCUGCUC	
AD-1706729,1	csasccuguaCfCfAfugcccgccuuL96		asdAsggdCgdGgcaudGgUfacaggugsgsu		ACCACCUGUACCAUGCCCGCCUG	
AD-1706731,1	cscsuguaccAfUfGfccgccuguuL96		asdAscadGgdCgggcdAuGfguacaggsusg		CACCUGUACCAUGCCCGCCUGUG	
AD-1706732,1	csusguaccaUfGfCfccgccuguguL96		asdCsacdAgdGcgggdCaUfgguacagsgsu		ACCUGUACCAUGCCCGCCUGUGG	

AD-1706735,1	usasccaugcCfCfGfccuguggcuuL96		asdAsgcdCadCaggcdGgGfcaugguascsa		UGUACCAUGCCCGCCUGUGGCUG	
AD-1706745,1	csascccuucCfUfGfgcacucuuuuL96		asdAsaadGadGugccdAgGfaagggugsgsg		CCCACCCUUCCUGGCACUCUUUG	
AD-1706746,1	ascsccuuccUfGfGfcacucuuuguL96		asdCsaadAgdAgugcdCaGfgaagggusgsg		CCACCCUUCCUGGCACUCUUUGC	
AD-1706747,1	cscscuuccuGfGfCfacucuuugcuL96		asdGscadAadGagugdCcAfggaagggsusg		CACCCUUCCUGGCACUCUUUGCU	
AD-1706748,1	cscsuuccugGfCfAfcucuuugcuuL96		asdAsgcdAadAgagudGcCfaggaaggsgsu		ACCCUUCCUGGCACUCUUUGCUU	
AD-1706749,1	csusuccuggCfAfCfucuuugcuuuL96		asdAsagdCadAagagdTgCfcaggaagsgsg		CCCUUCCUGGCACUCUUUGCUUG	
AD-1706750,1	ususccuggcAfCfUfcuuugcuuguL96		asdCsaadGcdAaagadGuGfccaggaasgsg		CCUUCCUGGCACUCUUUGCUUGA	
AD-1706751,1	uscscuggcaCfUfCfuuugcuugauL96		asdTscadAgdCaaagdAgUfgccaggasasg		CUUCCUGGCACUCUUUGCUUGAG	

AD-1706752,1	cscsuggcacUfCfUfuugcuugaguL96		asdCsucdAadGcaaadGaGfugccaggsasa		UUCCUGGCACUCUUUGCUUGAGG	
AD-1706753,1	csusggcacuCfUfUfugcuugagguL96		asdCscudCadAgcaadAgAfgugccagsgsa		UCCUGGCACUCUUUGCUUGAGGA	
AD-1706754,1	usgsgcacucUfUfUfgcuugaggauL96		asdTsccdTcdAagcadAaGfagugccasgsg		CCUGGCACUCUUUGCUUGAGGAU	
AD-1706755,1	gsgscacucuUfUfGfcuugaggauuL96		asdAsucdCudCaagcdAaAfgagugccsasg		CUGGCACUCUUUGCUUGAGGAUC	
AD-1706756,1	gscsacucuuUfGfCfuugaggaucuL96		asdGsaudCcdTcaagdCaAfagagugcscsa		UGGCACUCUUUGCUUGAGGAUCU	
AD-1706758,1	ascsucuuugCfUfUfggaggaucuuuL96		asdAsagdAudCcucadAgCfaaagagusgsc		GCACUCUUUGCUUGAGGAUCUUC	
AD-1706759,1	csuscuuugcUfUfGfaggaucuucuL96		asdGsaadGadTccucdAaGfcaaagagsusg		CACUCUUUGCUUGAGGAUCUUCC	
AD-1706760,1	uscsuuugcuUfGfAfggaucuuccuL96		asdGsgadAgdAuccudCaAfgcaaagasgsu		ACUCUUUGCUUGAGGAUCUUCCG	

AD-1706761,1	csusuugcuuGfAfGfgaucuuccguL96		asdCsggdAadGauccdTcAfagcaaagsasg		CUCUUUGCUUGAGGAUCUUCCGA	
AD-1706762,1	ususugcuugAfGfGfaucuuccgauL96		asdTscgdGadAgaucdCuCfaagcaaasgsa		UCUUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU	
AD-1706763,1	ususgcuugaGfGfAfucuuccgauuL96		asdAsucdGgdAagaudCcUfcaagcaasasg		CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGAUG	
AD-1706764,1	usgscuugagGfAfUfcuuccgauguL96		asdCsaudCgdGaagadTcCfucaagcasasa		UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAUGG	
AD-1706765,1	gscsuugaggAfUfCfuuccgaugguL96		asdCscadTcdGgaagdAuCfcucaagcsasa		UUGCUUGAGGAUCUUCCGAUGGG	
AD-1706796,1	csusggcugaGfCfAfccacaucacuL96		asdGsugdAudGuggudGcUfcagccagsgsa		UCCUGGCUGAGCACCACAUCACC	
AD-1706797,1	usgsgcugagCfAfCfcacaucaccuL96		asdGsgudGadTguggdTgCfucagccasgsg		CCUGGCUGAGCACCACAUCACCA	
AD-1706798,1	gsgscugagcAfCfCfacaucaccauL96		asdTsggdTgdAugugdGuGfcucagccsasg		CUGGCUGAGCACCACAUCACCAA	

AD-1706799,1	gscsugagcaCfCfAfcaucaccaauL96		asdTsugdGudGaugudGgUfgcucagcscsa		UGGCUGAGCACCACAUCACCAAC	
AD-1706800,1	csusgagcacCfAfCfaucaccaacuL96		asdGsuudGgdTgaugdTgGfugcucagscsc		GGCUGAGCACCACAUCACCAACC	
AD-1706801,1	usgsagcaccAfCfAfucaccaaccuL96		asdGsgudTgdGugaudGuGfgugcucasgsc		GCUGAGCACCACAUCACCAACCU	
AD-1706802,1	gsasgcaccaCfAfUfcaccaaccuuL96		asdAsggdTudGgugadTgUfggugcucsasg		CUGAGCACCACAUCACCAACCUG	
AD-1706803,1	asgscaccacAfUfCfaccaaccuguL96		asdCsagdGudTggugdAuGfuggugcuscsa		UGAGCACCACAUCACCAACCUGG	
AD-1706804,1	gscsaccacaUfCfAfccaaccugguL96		asdCscadGgdTuggudGaUfguggugcsusc		GAGCACCACAUCACCAACCUGGG	
AD-1706807,1	cscsacaucaCfCfAfaccugggcuuL96		asdAsgcdCcdAgguudGgUfgauguggsusg		CACCACAUCACCAACCUGGGCUG	
AD-1706808,1	csascaucacCfAfAfccugggcuguL96		asdCsagdCcdCaggudTgGfugaugugsgsu		ACCACAUCACCAACCUGGGCUGG	

AD-1706809,1	ascsaucaccAfAfCfcugggcugguL96		asdCscadGcdCcaggdTuGfgugaugusgsg		CCACAUCACCAACCUGGGCUGGC	
AD-1706811,1	asuscaccaaCfCfUfggcuggcauL96		asdTsgcdCadGcccadGgUfuggugausgsu		ACAUCACCAACCUGGGCUGGCAU	
AD-1706812,1	uscsaccaacCfUfGfggcuggcauuL96		asdAsugdCcdAgcccdAgGfuuggugasusg		CAUCACCAACCUGGGCUGGCAUA	
AD-1706831,1	usasccuuaaCfUfCfugcccucuauL96		asdTsagdAgdGgcagdAgUfuaagguasusg		CAUACCUUAACUCUGCCCUCUAG	
AD-1706832,1	ascscuuaacUfCfUfgcccucuaguL96		asdCsuadGadGggcadGaGfuuaaggusasu		AUACCUUAACUCUGCCCUCUAGU	
AD-1706833,1	cscsuuaacuCfUfGfcccucuaguuL96		asdAscudAgdAgggcdAgAfguuaaggsusa		UACCUUAACUCUGCCCUCUAGUG	
AD-1706834,1	csusuaacucUfGfCfccucuaguguL96		asdCsacdTadGagggdCaGfaguuaagsgsu		ACCUUAACUCUGCCCUCUAGUGG	
AD-1706835,1	ususaacucuGfCfCfcucuagugguL96		asdCscadCudAgaggdGcAfgaguuaasgsg		CCUUAACUCUGCCCUCUAGUGGC	

AD-1706836,1	usasacucugCfCfCfucuaguggcuL96		asdGsccdAcdTagagdGgCfagaguuasasg		CUUAACUCUGCCCUCUAGUGGCU	
AD-1706848,1	asasgucuggUfGfUfccugaaacuuL96		asdAsgudTudCaggadCaCfcagacuuscsu		AGAAGUCUGGUGUCCUGAAACUG	
AD-1706849,1	asgsucugguGfUfCfcugaaacuguL96		asdCsagdTudTcaggdAcAfccagacususc		GAAGUCUGGUGUCCUGAAACUGC	
AD-1706850,1	gsuscuggugUfCfCfugaaacugcuL96		asdGscadGudTucagdGaCfaccagacsusu		AAGUCUGGUGUCCUGAAACUGCA	
AD-1706851,1	uscsugguguCfCfUfgaaacugcauL96		asdTsgcdAgdTuucadGgAfcaccagascsu		AGUCUGGUGUCCUGAAACUGCAA	
AD-1706852,1	csusggugucCfUfGfaaacugcaauL96		asdTsugdCadGuuucdAgGfacaccagsasc		GUCUGGUGUCCUGAAACUGCAAC	
AD-1706853,1	usgsguguccUfGfAfaacugcaacuL96		asdGsuudGcdAguuudCaGfgacaccasgsa		UCUGGUGUCCUGAAACUGCAACU	
AD-1706854,1	gsgsuguccuGfAfAfacugcaacuuL96		asdAsgudTgdCaguudTcAfggacaccsasg		CUGGUGUCCUGAAACUGCAACUA	

AD-1706855,1	gsusguccugAfAfAfcugcaacuauL96		asdTsagdTudGcagudTuCfaggacacscsa		UGGUGUCCUGAAACUGCAACUAG	
AD-1706856,1	usgsuccugaAfAfCfugcaacuaguL96		asdCsuadGudTgcagdTuUfcaggacascsc		GGUGUCCUGAAACUGCAACUAGA	
AD-1706857,1	gsusccugaaAfCfUfgcaacuagauL96		asdTscudAgdTugcadGuUfucaggacsasc		GUGUCCUGAAACUGCAACUAGAC	
AD-1706858,1	uscscugaaaCfUfGfcaacuagacuL96		asdGsucdTadGuugcdAgUfuucaggascsa		UGUCCUGAAACUGCAACUAGACU	
AD-1706859,1	cscsugaaacUfGfCfaacuagacuuL96		asdAsgudCudAguugdCaGfuuucaggsasc		GUCCUGAAACUGCAACUAGACUG	
AD-1706860,1	csusgaaacuGfCfAfacuagacuguL96		asdCsagdTcdTaguudGcAfguuucagsgsa		UCCUGAAACUGCAACUAGACUGC	
AD-1706861,1	usgsaaacugCfAfAfcuagacugcuL96		asdGscadGudCuagudTgCfaguuucasgsg		CCUGAAACUGCAACUAGACUGCA	
AD-1706862,1	gsasaacugcAfAfCfuagacugcauL96		asdTsgcdAgdTcuagdTuGfcaguuucsasg		CUGAAACUGCAACUAGACUGCAG	

AD-1706863,1	asasacugcaAfCfUfagacugcaguL96		asdCsugdCadGucuadGuUfgcaguuuscsa		UGAAACUGCAACUAGACUGCAGA	
AD-1706864,1	asascugcaaCfUfAfgacugcagauL96		asdTscudGcdAgucudAgUfugcaguususc		GAAACUGCAACUAGACUGCAGAC	
AD-1706866,1	csusgcaacuAfGfAfcugcagaccuL96		asdGsgudCudGcagudCuAfguugcagsusu		AACUGCAACUAGACUGCAGACCC	
AD-1706873,1	gsgscaacagCfAfCfaguuacugguL96		asdCscadGudAacugdTgCfuguugccsusu		AAGGCAACAGCACAGUUACUGGA	
AD-1706874,1	gscsaacagcAfCfAfguuacuggauL96		asdTsccdAgdTaacudGuGfcuguugcscsu		AGGCAACAGCACAGUUACUGGAC	
AD-1706875,1	csasacagcaCfAfGfuuacuggacuL96		asdGsucdCadGuaacdTgUfgcuguugscsc		GGCAACAGCACAGUUACUGGACA	
AD-1706876,1	asascagcacAfGfUfuacuggacauL96		asdTsgudCcdAguaadCuGfugcuguusgsc		GCAACAGCACAGUUACUGGACAA	
AD-1706877,1	ascsagcacaGfUfUfacuggacaauL96		asdTsugdTcdCaguadAcUfgugcugususg		CAACAGCACAGUUACUGGACAAC	

AD-1706878,1	csasgcacagUfUfAfcuggacaacuL96		asdGsuudGudCcagudAaCfugugcugsusu		AACAGCACAGUUACUGGACAACC	
AD-1706879,1	asgscacaguUfAfCfuggacaaccuL96		asdGsgudTgdTccagdTaAfcugugcusgsu		ACAGCACAGUUACUGGACAACCG	
AD-1706908,1	csusuggacaCfAfGfcaggacaccuL96		asdGsgudGudCcugcdTgUfguccaagsasg		CUCUUGGACACAGCAGGACACCA	
AD-1706909,1	ususggacacAfGfCfaggacaccauL96		asdTsggdTgdTccugdCuGfuguccaasgsa		UCUUGGACACAGCAGGACACCAG	
AD-1706910,1	usgsgacacaGfCfAfggacaccaguL96		asdCsugdGudGuccudGcUfguguccasasg		CUUGGACACAGCAGGACACCAGC	
AD-1706911,1	gsgsacacagCfAfGfgacaccagcuL96		asdGscudGgdTguccdTgCfuguguccsasa		UUGGACACAGCAGGACACCAGCA	
AD-1706912,1	gsascacagcAfGfGfacaccagcauL96		asdTsgcdTgdGugucdCuGfcugugucscsa		UGGACACAGCAGGACACCAGCAG	
AD-1706913,1	ascsacagcaGfGfAfcaccagcaguL96		asdCsugdCudGgugudCcUfgcuguguscsc		GGACACAGCAGGACACCAGCAGC	

AD-1706914,1	csascagcagGfAfCfaccagcagcuL96		asdGscudGcdTggugdTcCfugcugugsusc		GACACAGCAGGACACCAGCAGCC	
AD-1706918,1	gscsaggacaCfCfAfgcagcccuuuL96		asdAsagdGgdCugcudGgUfguccugcsusg		CAGCAGGACACCAGCAGCCCUUC	
AD-1706921,1	gsgsacaccaGfCfAfgcccuuccuuL96		asdAsggdAadGggcudGcUfgguguccsusg		CAGGACACCAGCAGCCCUUCCUA	
AD-1706922,1	gsascaccagCfAfGfcccuuccuauL96		asdTsagdGadAgggcdTgCfuggugucscsu		AGGACACCAGCAGCCCUUCCUAG	
AD-1706923,1	ascsaccagcAfGfCfccuuccuaguL96		asdCsuadGgdAagggdCuGfcugguguscsc		GGACACCAGCAGCCCUUCCUAGA	
AD-1706925,1	ascscagcagCfCfCfuuccuagaguL96		asdCsucdTadGgaagdGgCfugcuggusgsu		ACACCAGCAGCCCUUCCUAGAGC	
AD-1706926,1	cscsagcagcCfCfUfuccuagagcuL96		asdGscudCudAggaadGgGfcugcuggsusg		CACCAGCAGCCCUUCCUAGAGCU	
AD-1706927,1	csasgcagccCfUfUfccuagagcuuL96		asdAsgcdTcdTaggadAgGfgcugcugsgsu		ACCAGCAGCCCUUCCUAGAGCUU	

AD-1706929,1	gscsagcccuUfCfCfuagagcuuauL96		asdTsaadGcdTcuagdGaAfgggcugcsusg		CAGCAGCCCUUCCUAGAGCUUAA	
AD-1706930,1	csasgcccuuCfCfCfUfagagcuuaauL96		asdTsuadAgdCucuadGgAfagggcugscsu		AGCAGCCCUUCCUAGAGCUUAAG	
AD-1706931,1	asgscccuucCfUfAfgagcuuaaguL96		asdCsuudAadGcucudAgGfaagggcusgsc		GCAGCCCUUCCUAGAGCUUAAGA	
AD-1706932,1	gscsccuuccUfAfGfagcuuaagauL96		asdTscudTadAgcucdTaGfgaagggcsusg		CAGCCCUUCCUAGAGCUUAAGAU	
AD-1706933,1	cscscuuccuAfGfAfgcuuaagauuL96		asdAsucdTudAagcudCuAfggaagggscsu		AGCCCUUCCUAGAGCUUAAGAUC	
AD-1706934,1	cscsuuccuaGfAfGfcuuaagaucuL96		asdGsaudCudTaagcdTcUfaggaaggsgsc		GCCCUUCCUAGAGCUUAAGAUCC	
AD-1706982,1	ususacguagAfCfUfuccaggaacuL96		asdGsuudCcdTggaadGuCfuacguaasusg		CAUUACGUAGACUUCCAGGAACU	
AD-1706983,1	usascguagaCfUfUfccaggaacuuL96		asdAsgudTcdCuggadAgUfcuacguasasu		AUUACGUAGACUUCCAGGAACUG	

AD-1706984,1	ascsguagacUfUfCfcaggaacuguL96		asdCsagdTudCcuggdAaGfucuacgusasa		UUACGUAGACUUCCAGGAACUGG	
AD-1706985,1	csgsuagacuUfCfCfaggaacugguL96		asdCscadGudTccugdGaAfgucuacgsusa		UACGUAGACUUCCAGGAACUGGG	
AD-1706987,1	usasgacuucCfAfGfgaacugggauL96		asdTsccdCadGuuccdTgGfaagucuascsg		CGUAGACUUCCAGGAACUGGGAU	
AD-1706988,1	asgsacuuccAfGfGfaacugggauuL96		asdAsucdCcdAguucdCuGfgaagucusasc		GUAGACUUCCAGGAACUGGGAUG	
AD-1706989,1	gsascuuccaGfGfAfacugggauguL96		asdCsaudCcdCaguudCcUfggaagucsusa		UAGACUUCCAGGAACUGGGAUGG	
AD-1706990,1	ascsuuccagGfAfAfcugggaugguL96		asdCscadTcdCcagudTcCfuggaaguscsu		AGACUUCCAGGAACUGGGAUGGC	
AD-1706991,1	csusuccaggAfAfCfugggauggcuL96		asdGsccdAudCccagdTuCfcuggaagsusc		GACUUCCAGGAACUGGGAUGGCG	
AD-1707013,1	gsascuggauAfCfUfgcagcccgauL96		asdTscgdGgdCugcadGuAfuccagucscsc		GGGACUGGAUACUGCAGCCCGAG	

AD-1707014,1	ascsuggauaCfUfGfcagcccgaguL96		asdCsucdGgdGcugcdAgUfauccaguscsc		GGACUGGAUACUGCAGCCCGAGG	
AD-1707015,1	csusggauacUfGfCfagcccgagguL96		asdCscudCgdGgcugdCaGfuauccagsusc		GACUGGAUACUGCAGCCCGAGGG	
AD-1707016,1	gsusaccagcUfGfAfauuacugcauL96		asdTsgcdAgdTaauudCaGfcugguacscsc		GGGUACCAGCUGAAUUACUGCAG	
AD-1707017,1	usasccagcuGfAfAfuuacugcaguL96		asdCsugdCadGuaaudTcAfgcugguascsc		GGUACCAGCUGAAUUACUGCAGU	
AD-1707018,1	ascscagcugAfAfUfuacugcaguuL96		asdAscudGcdAguaadTuCfagcuggusasc		GUACCAGCUGAAUUACUGCAGUG	
AD-1707019,1	cscsagcugaAfUfUfacugcaguguL96		asdCsacdTgdCaguadAuUfcagcuggsusa		UACCAGCUGAAUUACUGCAGUGG	
AD-1707020,1	csasgcugaaUfUfAfcugcagugguL96		asdCscadCudGcagudAaUfucagcugsgsu		ACCAGCUGAAUUACUGCAGUGGG	
AD-1707021,1	asgscugaauUfAfCfugcaguggguL96		asdCsccdAcdTgcagdTaAfuucagcusgsg		CCAGCUGAAUUACUGCAGUGGGC	

AD-1707022,1	gscsugaauuAfCfUfgcagugggcuL96		asdGsccdCadCugcadGuAfauucagcsusg		CAGCUGAAUUACUGCAGUGGGCA	
AD-1707023,1	csusgaauuaCfUfGfcagugggcauL96		asdTsgcdCcdAcugcdAgUfaauucagscsu		AGCUGAAUUACUGCAGUGGGCAG	
AD-1707024,1	usgsaauuacUfGfCfagugggcaguL96		asdCsugdCcdCacugdCaGfuaauucasgsc		GCUGAAUUACUGCAGUGGGCAGU	
AD-1707025,1	gsasauuacuGfCfAfgugggcaguuL96		asdAscudGcdCcacudGcAfguaauucsasg		CUGAAUUACUGCAGUGGGCAGUG	
AD-1707030,1	ascsugcaguGfGfGfcagugcccuuL96		asdAsggdGcdAcugcdCcAfcugcagusasa		UUACUGCAGUGGGCAGUGCCCUC	
AD-1707047,1	csasggcauuGfCfUfgccucuuucuL96		asdGsaadAgdAggcadGcAfaugccugsgsg		CCCAGGCAUUGCUGCCUCUUUCC	
AD-1707048,1	asgsgcauugCfUfGfccucuuuccuL96		asdGsgadAadGaggcdAgCfaaugccusgsg		CCAGGCAUUGCUGCCUCUUUCCA	
AD-1707049,1	gsgscauugcUfGfCfcucuuuccauL96		asdTsggdAadAgaggdCaGfcaaugccsusg		CAGGCAUUGCUGCCUCUUUCCAU	

AD-1707050,1	gscsauugcuGfCfCfucuuuccauuL96		asdAsugdGadAagagdGcAfgcaaugcscsu		AGGCAUUGCUGCCUCUUUCCAUU	
AD-1707051,1	csasuugcugCfCfUfcuuuccauuuL96		asdAsaudGgdAaagadGgCfagcaaugscsc		GGCAUUGCUGCCUCUUUCCAUUC	
AD-1707052,1	asusugcugcCfUfCfuuuccauucuL96		asdGsaadTgdGaaagdAgGfcagcaausgsc		GCAUUGCUGCCUCUUUCCAUUCU	
AD-1707053,1	ususgcugccUfCfUfuuccauucuuL96		asdAsgadAudGgaaadGaGfgcagcaasusg		CAUUGCUGCCUCUUUCCAUUCUG	
AD-1707054,1	usgscugccuCfUfUfuccauucuguL96		asdCsagdAadTggaadAgAfggcagcasasu		AUUGCUGCCUCUUUCCAUUCUGC	
AD-1707055,1	gscsugccucUfUfUfccauucugcuL96		asdGscadGadAuggadAaGfaggcagcsasa		UUGCUGCCUCUUUCCAUUCUGCC	
AD-1707056,1	csusgccucuUfUfCfcauucugccuL96		asdGsgcdAgdAauggdAaAfgaggcagscsa		UGCUGCCUCUUUCCAUUCUGCCG	
AD-1707057,1	usgsccucuuUfCfCfauucugccguL96		asdCsggdCadGaaugdGaAfagaggcasgsc		GCUGCCUCUUUCCAUUCUGCCGU	

AD-1707058,1	gscscucuuuCfCfAfuucugccguuL96		asdAscgdGcdAgaaudGgAfaagaggcsasg		CUGCCUCUUUCCAUUCUGCCGUC	
AD-1707059,1	cscsucuuucCfAfUfucugccgucuL96		asdGsacdGgdCagaadTgGfaaagaggscsa		UGCCUCUUUCCAUUCUGCCGUCU	
AD-1707060,1	csuscuuuccAfUfUfcugccgucuuL96		asdAsgadCgdGcagadAuGfgaaagagsgsc		GCCUCUUUCCAUUCUGCCGUCUU	
AD-1707061,1	uscsuuuccaUfUfCfugccgucuuuL96		asdAsagdAcdGgcagdAaUfggaaagasgsg		CCUCUUUCCAUUCUGCCGUCUUC	
AD-1707062,1	csusuuccauUfCfUfgccgucuucuL96		asdGsaadGadCggcadGaAfuggaaagsasg		CUCUUUCCAUUCUGCCGUCUUCA	
AD-1707063,1	ususuccauuCfUfGfccgucuucauL96		asdTsgadAgdAcggcdAgAfauggaaasgsa		UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUCAG	
AD-1707064,1	ususccauucUfGfCfcgucuucaguL96		asdCsugdAadGacggdCaGfaauggaasasg		CUUUCCAUUCUGCCGUCUUCAGC	
AD-1707065,1	uscscauucuGfCfCfgucuucagcuL96		asdGscudGadAgacgdGcAfgaauggasasa		UUUCCAUUCUGCCGUCUUCAGCC	

AD-1707066,1	cscsauucugCfCfGfucuucagccuL96		asdGsgcdTgdAagacdGgCfagaauggsasa		UUCCAUUCUGCCGUCUUCAGCCU	
AD-1707067,1	csasuucugcCfGfUfcuucagccuuL96		asdAsggdCudGaagadCgGfcagaaugsgsa		UCCAUUCUGCCGUCUUCAGCCUC	
AD-1707070,1	uscsugccguCfUfUfcagccuccuuL96		asdAsggdAgdGcugadAgAfcggcagasasu		AUUCUGCCGUCUUCAGCCUCCUC	
AD-1707074,1	cscsgucuucAfGfCfcuccucaaauL96		asdTsuudGadGgaggdCuGfaagacggscsa		UGCCGUCUUCAGCCUCCUCAAAG	
AD-1707075,1	csgsucuucaGfCfCfuccucaaaguL96		asdCsuudTgdAggagdGcUfgaagacgsgsc		GCCGUCUUCAGCCUCCUCAAAGC	
AD-1707076,1	gsuscuucagCfCfUfccucaaagcuL96		asdGscudTudGaggadGgCfugaagacsgsg		CCGUCUUCAGCCUCCUCAAAGCC	
AD-1707077,1	uscsuucagcCfUfCfcucaaagccuL96		asdGsgcdTudTgaggdAgGfcugaagascsg		CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGCCA	
AD-1707078,1	csusucagccUfCfCfucaaagccauL96		asdTsggdCudTugagdGaGfgcugaagsasc		GUCUUCAGCCUCCUCAAAGCCAA	

AD-1707080,1	uscsagccucCfUfCfaaagccaacuL96		asdGsuudGgdCuuugdAgGfaggcugasasg		CUUCAGCCUCCUCAAAGCCAACA	
AD-1707081,1	csasgccuccUfCfAfaagccaacauL96		asdTsgudTgdGcuuudGaGfgaggcugsasa		UUCAGCCUCCUCAAAGCCAACAA	
AD-1707082,1	asgsccuccuCfAfAfagccaacaauL96		asdTsugdTudGgcuudTgAfggaggcusgsa		UCAGCCUCCUCAAAGCCAACAAU	
AD-1707083,1	gscscuccucAfAfAfgccaacaauuL96		asdAsuudGudTggcudTuGfaggaggcsusg		CAGCCUCCUCAAAGCCAACAAUC	
AD-1707084,1	cscsuccucaAfAfGfccaacaaucuL96		asdGsaudTgdTuggcdTuUfgaggaggscsu		AGCCUCCUCAAAGCCAACAAUCC	
AD-1707085,1	csusccucaaAfGfCfcaacaauccuL96		asdGsgadTudGuuggdCuUfugaggagsgsc		GCCUCCUCAAAGCCAACAAUCCU	
AD-1707086,1	uscscucaaaGfCfCfaacaauccuuL96		asdAsggdAudTguugdGcUfuugaggasgsg		CCUCCUCAAAGCCAACAAUCCUU	
AD-1707087,1	cscsucaaagCfCfAfacaauccuuuL96		asdAsagdGadTuguudGgCfuuugaggsasg		CUCCUCAAAGCCAACAAUCCUUG	

AD-1707088,1	csuscaaagcCfAfAfcaauccuuguL96		asdCsaadGgdAuugudTgGfcuuugagsgsa		UCCUCAAAGCCAACAAUCCUUGG	
AD-1707092,1	asasgccaacAfAfUfccuuggccuuL96		asdAsggdCcdAaggadTuGfuuggcuususg		CAAAGCCAACAAUCCUUGGCCUG	
AD-1707093,1	asgsccaacaAfUfCfcuuggccuguL96		asdCsagdGcdCaaggdAuUfguuggcususu		AAAGCCAACAAUCCUUGGCCUGC	
AD-1707094,1	gscscaacaaUfCfCfuuggccugcuL96		asdGscadGgdCcaagdGaUfuguuggcsusu		AAGCCAACAAUCCUUGGCCUGCC	
AD-1707095,1	cscsaacaauCfCfUfuggccugccuL96		asdGsgcdAgdGccaadGgAfuuguuggscsu		AGCCAACAAUCCUUGGCCUGCCA	
AD-1707097,1	asascaauccUfUfGfgccugccaguL96		asdCsugdGcdAggccdAaGfgauuguusgsg		CCAACAAUCCUUGGCCUGCCAGU	
AD-1707098,1	ascsaauccuUfGfGfccugccaguuL96		asdAscudGgdCaggcdCaAfggauugususg		CAACAAUCCUUGGCCUGCCAGUA	
AD-1707105,1	ususggccugCfCfAfguaccuccuuL96		asdAsggdAgdGuacudGgCfaggccaasgsg		CCUUGGCCUGCCAGUACCUCCUG	

AD-1707125,1	gsusugugucCfCfUfacugcccgauL96		asdTscgdGgdCaguadGgGfacacaacsasg		CUGUUGUGUCCCUACUGCCCGAA	
AD-1707126,1	ususguguccCfUfAfcugcccgaauL96		asdTsucdGgdGcagudAgGfgacacaascsa		UGUUGUGUCCCUACUGCCCGAAG	
AD-1707127,1	usgsugucccUfAfCfugcccgaaguL96		asdCsuudCgdGgcagdTaGfggacacasasc		GUUGUGUCCCUACUGCCCGAAGG	
AD-1707128,1	gsusgucccuAfCfUfgcccgaagguL96		asdCscudTcdGggcadGuAfgggacacsasa		UUGUGUCCCUACUGCCCGAAGGC	
AD-1707129,1	usgsucccuaCfUfGfccgaaggcuL96		asdGsccdTudCgggcdAgUfagggacascsa		UGUGUCCCUACUGCCCGAAGGCC	
AD-1707132,1	uscsucucucCfUfCfuaccuggauuL96		asdAsucdCadGguagdAgGfagagagasgsg		CCUCUCUCUCCUCUACCUGGAUC	
AD-1707133,1	csuscucuccUfCfUfaccuggaucuL96		asdGsaudCcdAgguadGaGfgagagagsasg		CUCUCUCUCCUCUACCUGGAUCA	
AD-1707134,1	uscsucuccuCfUfAfccuggaucauL96		asdTsgadTcdCaggudAgAfggagagasgsa		UCUCUCUCCUCUACCUGGAUCAU	

AD-1707135,1	csuscuccucUfAfCfcuggaucauuL96		asdAsugdAudCcaggdTaGfaggagagsasg		CUCUCUCCUCUACCUGGAUCAUA	
AD-1707136,1	uscsuccucuAfCfCfuggaucauauL96		asdTsaudGadTccagdGuAfgaggagasgsa		UCUCUCCUCUACCUGGAUCAUAA	
AD-1707137,1	csusccucuaCfCfUfggaucauaauL96		asdTsuadTgdAuccadGgUfagaggagsasg		CUCUCCUCUACCUGGAUCAUAAU	
AD-1707138,1	uscscucuacCfUfGfgaucauaauuL96		asdAsuudAudGauccdAgGfuagaggasgsa		UCUCCUCUACCUGGAUCAUAAUG	
AD-1707139,1	cscsucuaccUfGfGfaucauaauguL96		asdCsaudTadTgaucdCaGfguagaggsasg		CUCCUCUACCUGGAUCAUAAUGG	
AD-1707140,1	csuscuaccuGfGfAfucauaaugguL96		asdCscadTudAugaudCcAfgguagagsgsa		UCCUCUACCUGGAUCAUAAUGGC	
AD-1707141,1	uscsuaccugGfAfUfcauaauggcuL96		asdGsccdAudTaugadTcCfagguagasgsg		CCUCUACCUGGAUCAUAAUGGCA	
AD-1707142,1	csusaccuggAfUfCfauaauggcauL96		asdTsgcdCadTuaugdAuCfcagguagsasg		CUCUACCUGGAUCAUAAUGGCAA	

AD-1707143,1	usasccuggaUfCfAfuaauggcaauL96		asdTsugdCcdAuuaudGaUfccagguasgsa		UCUACCUGGAUCAUAAUGGCAAU	
AD-1707144,1	ascscuggauCfAfUfaauggcaauuL96		asdAsuudGcdCauuadTgAfuccaggusasg		CUACCUGGAUCAUAAUGGCAAUG	
AD-1707145,1	cscsuggaucAfUfAfauggcaauguL96		asdCsaudTgdCcauudAuGfauccaggsusa		UACCUGGAUCAUAAUGGCAAUGU	
AD-1707146,1	csusggaucaUfAfAfuggcaauguuL96		asdAscadTudGccaudTaUfgauccagsgsu		ACCUGGAUCAUAAUGGCAAUGUG	
AD-1707147,1	usgsgaucauAfAfUfggcaauguguL96		asdCsacdAudTgccadTuAfugauccasgsg		CCUGGAUCAUAAUGGCAAUGUGG	
AD-1707148,1	gsgsaucauaAfUfGfgcaaugugguL96		asdCscadCadTugccdAuUfaugauccsasg		CUGGAUCAUAAUGGCAAUGUGGU	
AD-1707149,1	gsasucauaaUfGfGfcaaugugguuL96		asdAsccdAcdAuugcdCaUfuaugaucscsa		UGGAUCAUAAUGGCAAUGUGGUC	
AD-1707150,1	asuscauaauGfGfCfaauguggucuL96		asdGsacdCadCauugdCcAfuuaugauscsc		GGAUCAUAAUGGCAAUGUGGUCA	

AD-1707151,1	uscsauaaugGfCfAfauguggucauL96		asdTsgadCcdAcauudGcCfauuaugasusc		GAUCAUAAUGGCAAUGUGGUCAA	
AD-1707152,1	csasuaauggCfAfAfuguggucaauL96		asdTsugdAcdCacaudTgCfcauuaugsasu		AUCAUAAUGGCAAUGUGGUCAAG	
AD-1707153,1	asusaauggcAfAfUfguggucaaguL96		asdCsuudGadCcacadTuGfccauuausgsa		UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAAGA	
AD-1707154,1	usasauggcaAfUfGfuggucaagauL96		asdTscudTgdAccacdAuUfgccauuasusg		CAUAAUGGCAAUGUGGUCAAGAC	
AD-1707155,1	asasuggcaaUfGfUfggucaagacuL96		asdGsucdTudGaccadCaUfugccauusasu		AUAAUGGCAAUGUGGUCAAGACG	
AD-1707156,1	asusggcaauGfUfGfgucaagacguL96		asdCsgudCudTgaccdAcAfuugccaususa		UAAUGGCAAUGUGGUCAAGACGG	
AD-1707157,1	usgsgcaaugUfGfGfucaagacgguL96		asdCscgdTcdTugacdCaCfauugccasusu		AAUGGCAAUGUGGUCAAGACGGA	
AD-1707158,1	gsgscaauguGfGfUfcaagacggauL96		asdTsccdGudCuugadCcAfcauugccsasu		AUGGCAAUGUGGUCAAGACGGAU	

AD-1707159,1	gscsaaugugGfUfCfaagacggauuL96		asdAsucdCgdTcuugdAcCfacauugcscsa		UGGCAAUGUGGUCAAGACGGAUG	
AD-1707160,1	csasauguggUfCfAfagacggauguL96		asdCsaudCcdGucuudGaCfcacauugscsc		GGCAAUGUGGUCAAGACGGAUGU	
AD-1707161,1	asasugugguCfAfAfgacggauguuL96		asdAscadTcdCgucudTgAfccacauusgsc		GCAAUGUGGUCAAGACGGAUGUG	
AD-1707162,1	asusguggucAfAfGfacggauguguL96		asdCsacdAudCcgucdTuGfaccacaususg		CAAUGUGGUCAAGACGGAUGUGC	
AD-1707163,1	usgsuggucaAfGfAfcggaugugcuL96		asdGscadCadTccgudCuUfgaccacasusu		AAUGUGGUCAAGACGGAUGUGCC	
AD-1707164,1	gsusggucaaGfAfCfggaugugccuL96		asdGsgcdAcdAuccgdTcUfugaccacsasu		AUGUGGUCAAGACGGAUGUGCCA	
AD-1707165,1	usgsgucaagAfCfGfgaugugccauL96		asdTsggdCadCauccdGuCfuugaccascsa		UGUGGUCAAGACGGAUGUGCCAG	
AD-1707166,1	gsgsucaagaCfGfGfaugugccaguL96		asdCsugdGcdAcaucdCgUfcuugaccsasc		GUGGUCAAGACGGAUGUGCCAGA	

AD-1707167,1	gsuscaagacGfGfAfugugccagauL96		asdTscudGgdCacaudCcGfucuugacscsa		UGGUCAAGACGGAUGUGCCAGAU	
AD-1707168,1	uscsaagacgGfAfUfggugccagauuL96		asdAsucdTgdGcacadTcCfgucuugascsc		GGUCAAGACGGAUGUGCCAGAUA	
AD-1707169,1	csasagacggAfUfGfugccagauauL96		asdTsaudCudGgcacdAuCfcgucuugsasc		GUCAAGACGGAUGUGCCAGAUAU	
AD-1707170,1	asasgacggaUfGfUfgccagauauuL96		asdAsuadTcdTggcadCaUfccgucuusgsa		UCAAGACGGAUGUGCCAGAUAUG	
AD-1707171,1	asgsacggauGfUfGfccagauauguL96		asdCsaudAudCuggcdAcAfuccgucususg		CAAGACGGAUGUGCCAGAUAUGG	
AD-1707172,1	gsascggaugUfGfCfcagauaugguL96		asdCscadTadTcuggdCaCfauccgucsusu		AAGACGGAUGUGCCAGAUAUGGU	
AD-1707173,1	ascsggauguGfCfCfagauaugguuL96		asdAsccdAudAucugdGcAfcauccguscsu		AGACGGAUGUGCCAGAUAUGGUG	
AD-1707174,1	csgsgaugugCfCfAfgauaugguguL96		asdCsacdCadTaucudGgCfacauccgsusc		GACGGAUGUGCCAGAUAUGGUGG	

AD-1707176,1	gsasugugccAfGfAfuaugugguuL96		asdAsccdAcdCauaudCuGfgcacaucscsg		CGGAUGUGCCAGAUAUGGUGGUG	
AD-1707177,1	asusgugccaGfAfUfauggugguguL96		asdCsacdCadCcauadTcUfggcacauscsc		GGAUGUGCCAGAUAUGGUGGUGG	
AD-1707178,1	usgsugccagAfUfAfugguggugguL96		asdCscadCcdAccaudAuCfuggcacasusc		GAUGUGCCAGAUAUGGUGGUGGA	
AD-1707179,1	gsusgccagaUfAfUfgguggguggauL96		asdTsccdAcdCaccadTaUfcuggcacsasu		AUGUGCCAGAUAUGGUGGUGGAG	
AD-1707180,1	usgsccagauAfUfGfgugguggaguL96		asdCsucdCadCcaccdAuAfucuggcascsa		UGUGCCAGAUAUGGUGGUGGAGG	
AD-1707182,1	cscsagauauGfGfUfgguggaggcuL96		asdGsccdTcdCaccadCcAfuaucuggscsa		UGCCAGAUAUGGUGGUGGAGGCC	
AD-1707189,1	usgsguggugGfAfGfgccuguggcuL96		asdGsccdAcdAggccdTcCfaccaccasusa		UAUGGUGGUGGAGGCCUGUGGCU	
AD-1707190,1	gsgsugguggAfGfGfccuguggcuuL96		asdAsgcdCadCaggcdCuCfcaccaccsasu		AUGGUGGUGGAGGCCUGUGGCUG	

AD-1707197,1	gsasggccugUfGfGfcugcagcuauL96		asdTsagdCudGcagcdCaCfaggccucscsa		UGGAGGCCUGUGGCUGCAGCUAG	
AD-1707200,1	gscscuguggCfUfGfcagcuagcauL96		asdTsgcdTadGcugcdAgCfcacaggcscsu		AGGCCUGUGGCUGCAGCUAGCAA	
AD-1707201,1	cscsuguggcUfGfCfagcuagcaauL96		asdTsugdCudAgcugdCaGfccacaggscsc		GGCCUGUGGCUGCAGCUAGCAAG	
AD-1707202,1	csusguggcuGfCfAfgcuagcaaguL96		asdCsuudGcdTagcudGcAfgccacagsgsc		GCCUGUGGCUGCAGCUAGCAAGA	
AD-1707203,1	usgsuggcugCfAfGfcuagcaagauL96		asdTscudTgdCuagcdTgCfagccacasgsg		CCUGUGGCUGCAGCUAGCAAGAG	
AD-1707204,1	gsusggcugcAfGfCfuagcaagaguL96		asdCsucdTudGcuagdCuGfcagccacsasg		CUGUGGCUGCAGCUAGCAAGAGG	
AD-1707205,1	usgsgcugcaGfCfUfagcaagagguL96		asdCscudCudTgcuadGcUfgcagccascsa		UGUGGCUGCAGCUAGCAAGAGGA	
AD-1707206,1	gsgscugcagCfUfAfgcaagaggauL96		asdTsccdTcdTugcudAgCfugcagccsasc		GUGGCUGCAGCUAGCAAGAGGAC	

AD-1707207,1	gscsugcagcUfAfGfcaagaggacuL96		asdGsucdCudCuugcdTaGfcugcagcscsa		UGGCUGCAGCUAGCAAGAGGACC	
AD-1707208,1	csusgcagcuAfGfCfaagaggaccuL96		asdGsgudCcdTcuugdCuAfgcugcagscsc		GGCUGCAGCUAGCAAGAGGACCU	
AD-1707209,1	usgscagcuaGfCfAfagaggaccuuL96		asdAsggdTcdCucuudGcUfagcugcasgsc		GCUGCAGCUAGCAAGAGGACCUG	
AD-1707210,1	gscsagcuagCfAfAfggaggaccuguL96		asdCsagdGudCcucudTgCfuagcugcsasg		CUGCAGCUAGCAAGAGGACCUGG	
AD-1707211,1	csasgcuagcAfAfGfaggaccugguL96		asdCscadGgdTccucdTuGfcuagcugscsa		UGCAGCUAGCAAGAGGACCUGGG	
AD-1707212,1	gscsuuuggaGfUfGfaagagaccauL96		asdTsggdTcdTcuucdAcUfccaaagcscsc		GGGCUUUGGAGUGAAGAGACCAA	
AD-1707213,1	csusuuggagUfGfAfagagaccaauL96		asdTsugdGudCucuudCaCfuccaaagscsc		GGCUUUGGAGUGAAGAGACCAAG	
AD-1707214,1	ususuggaguGfAfAfgagaccaaguL96		asdCsuudGgdTcucudTcAfcuccaaasgsc		GCUUUGGAGUGAAGAGACCAAGA	

AD-1707216,1	usgsgagugaAfGfAfgaccaagauuL96		asdAsucdTudGgucudCuUfcacuccasasa		UUUGGAGUGAAGAGACCAAGAUG	
AD-1707217,1	gsgsagugaaGfAfGfaccaagauguL96		asdCsaudCudTggucdTcUfucacuccsasa		UUGGAGUGAAGAGACCAAGAUGA	
AD-1707218,1	gsasgugaagAfGfAfccaagaugauL96		asdTscadTcdTuggudCuCfuucacucscsa		UGGAGUGAAGAGACCAAGAUGAA	
AD-1707221,1	usgsaagagaCfCfAfagaugaaguuL96		asdAscudTcdAucuudGgUfcucuucascsu		AGUGAAGAGACCAAGAUGAAGUU	
AD-1707223,1	asasgagaccAfAfGfaugaaguuuuL96		asdAsaadCudTcaucdTuGfgucucuuscsa		UGAAGAGACCAAGAUGAAGUUUC	
AD-1707224,1	asgsagaccaAfGfAfugaaguuucuL96		asdGsaadAcdTucaudCuUfggucucususc		GAAGAGACCAAGAUGAAGUUUCC	
AD-1707225,1	gsasgaccaaGfAfUfgaaguuuccuL96		asdGsgadAadCuucadTcUfuggucucsusu		AAGAGACCAAGAUGAAGUUUCCC	
AD-1707226,1	asgsaccaagAfUfGfaaguuucccuL96		asdGsggdAadAcuucdAuCfuuggucuscsu		AGAGACCAAGAUGAAGUUUCCCA	

AD-1707227,1	gsasccaagaUfGfAfaguuucccauL96		asdTsggdGadAacuudCaUfcuuggucsusc		GAGACCAAGAUGAAGUUUCCCAG	
AD-1707228,1	ascscaagauGfAfAfguuucccaguL96		asdCsugdGgdAaacudTcAfucuugguscsu		AGACCAAGAUGAAGUUUCCCAGG	
AD-1707229,1	cscsaagaugAfAfGfuuucccagguL96		asdCscudGgdGaaacdTuCfaucuuggsusc		GACCAAGAUGAAGUUUCCCAGGC	
AD-1707230,1	csasagaugaAfGfUfuucccaggcuL96		asdGsccdTgdGgaaadCuUfcaucuugsgsu		ACCAAGAUGAAGUUUCCCAGGCA	
AD-1707231,1	asasgaugaaGfUfUfucccaggcauL96		asdTsgcdCudGggaadAcUfucaucuusgsg		CCAAGAUGAAGUUUCCCAGGCAC	
AD-1707232,1	asgsaugaagUfUfUfcccaggcacuL96		asdGsugdCcdTgggadAaCfuucaucususg		CAAGAUGAAGUUUCCCAGGCACA	
AD-1707233,1	gsasugaaguUfUfCfccaggcacauL96		asdTsgudGcdCugggdAaAfcuucaucsusu		AAGAUGAAGUUUCCCAGGCACAG	
AD-1707234,1	asusgaaguuUfCfCfcaggcacaguL96		asdCsugdTgdCcuggdGaAfacuucauscsu		AGAUGAAGUUUCCCAGGCACAGG	

AD-1707236,1	gsasaguuucCfCfAfggcacaggguL96		asdCsccdTgdTgccudGgGfaaacuucsasu		AUGAAGUUUCCCAGGCACAGGGC	
AD-1707237,1	asasguuuccCfAfGfgcacagggcuL96		asdGsccdCudGugccdTgGfgaaacuuscsa		UGAAGUUUCCCAGGCACAGGGCA	
AD-1707239,1	gsusuucccaGfGfCfacagggcauuL96		asdAsugdCcdCugugdCcUfgggaaacsusu		AAGUUUCCCAGGCACAGGGCAUC	
AD-1707240,1	ususucccagGfCfAfcagggcaucuL96		asdGsaudGcdCcugudGcCfugggaaascsu		AGUUUCCCAGGCACAGGGCAUCU	
AD-1707241,1	ususcccaggCfAfCfagggcaucuuL96		asdAsgadTgdCccugdTgCfcugggaasasc		GUUUCCCAGGCACAGGGCAUCUG	
AD-1707242,1	uscsccaggcAfCfAfggcaucuguL96		asdCsagdAudGcccudGuGfccugggasasa		UUUCCCAGGCACAGGGCAUCUGU	
AD-1707275,1	csasacccaaCfAfAfccaccuggcuL96		asdGsccdAgdGuggudTgUfuggguugsgsg		CCCAACCCAACAACCACCUGGCA	
AD-1707276,1	asascccaacAfAfCfcaccuggcauL96		asdTsgcdCadGguggdTuGfuuggguusgsg		CCAACCCAACAACCACCUGGCAA	

AD-1707277,1	ascsccaacaAfCfCfaccuggcaauL96		asdTsugdCcdAggugdGuUfguugggususg		CAACCCAACAACCACCUGGCAAU	
AD-1707278,1	cscscaacaaCfCfAfccuggcaauuL96		asdAsuudGcdCaggudGgUfuguugggsusu		AACCCAACAACCACCUGGCAAUA	
AD-1707279,1	cscsaacaacCfAfCfcuggcaauauL96		asdTsaudTgdCcaggdTgGfuuguuggsgsu		ACCCAACAACCACCUGGCAAUAU	
AD-1707280,1	csasacaaccAfCfCfuggcaauauuL96		asdAsuadTudGccagdGuGfguuguugsgsg		CCCAACAACCACCUGGCAAUAUG	
AD-1707281,1	asascaaccaCfCfUfggcaauauguL96		asdCsaudAudTgccadGgUfgguuguusgsg		CCAACAACCACCUGGCAAUAUGA	
AD-1707282,1	ascsaaccacCfUfGfgcaauaugauL96		asdTscadTadTugccdAgGfugguugususg		CAACAACCACCUGGCAAUAUGAC	
AD-1707283,1	csasaccaccUfGfGfcaauaugacuL96		asdGsucdAudAuugcdCaGfgugguugsusu		AACAACCACCUGGCAAUAUGACU	
AD-1707284,1	asasccaccuGfGfCfaauaugacuuL96		asdAsgudCadTauugdCcAfggugguusgsu		ACAACCACCUGGCAAUAUGACUC	

AD-1707285,1	ascscaccugGfCfAfauaugacucuL96		asdGsagdTcdAuauudGcCfagguggususg		CAACCACCUGGCAAUAUGACUCA	
AD-1707286,1	cscsaccuggCfAfAfuaugacucauL96		asdTsgadGudCauaudTgCfcagguggsusu		AACCACCUGGCAAUAUGACUCAC	
AD-1707287,1	csasccuggcAfAfUfaugacucacuL96		asdGsugdAgdTcauadTuGfccaggugsgsu		ACCACCUGGCAAUAUGACUCACU	
AD-1707288,1	ascscuggcaAfUfAfugacucacuuL96		asdAsgudGadGucaudAuUfgccaggusgsg		CCACCUGGCAAUAUGACUCACUU	
AD-1707289,1	cscsuggcaaUfAfUfgacucacuuuL96		asdAsagdTgdAgucadTaUfugccaggsusg		CACCUGGCAAUAUGACUCACUUG	
AD-1707290,1	csusggcaauAfUfGfacucacuuguL96		asdCsaadGudGagucdAuAfuugccagsgsu		ACCUGGCAAUAUGACUCACUUGA	
AD-1707291,1	usgsgcaauaUfGfAfcucacuugauL96		asdTscadAgdTgagudCaUfauugccasgsg		CCUGGCAAUAUGACUCACUUGAC	
AD-1707292,1	gsgscaauauGfAfCfucacuugacuL96		asdGsucdAadGugagdTcAfuauugccsasg		CUGGCAAUAUGACUCACUUGACC	

AD-1707293,1	gscsaauaugAfCfUfcacuugaccuL96		asdGsgudCadAgugadGuCfauauugcscsa		UGGCAAUAUGACUCACUUGACCC	
AD-1707299,1	gsgsacccaaAfUfGfggcacuuucuL96		asdGsaadAgdTgcccdAuUfuggguccscsa		UGGGACCCAAAUGGGCACUUUCU	
AD-1707301,1	ascsccaaauGfGfGfcacuuucuuuL96		asdAsagdAadAgugcdCcAfuuuggguscsc		GGACCCAAAUGGGCACUUUCUUG	
AD-1707302,1	cscscaaaugGfGfCfacuuucuuguL96		asdCsaadGadAagugdCcCfauuugggsusc		GACCCAAAUGGGCACUUUCUUGU	
AD-1707303,1	cscsaaauggGfCfAfcuuucuuguuL96		asdAscadAgdAaagudGcCfcauuuggsgsu		ACCCAAAUGGGCACUUUCUUGUC	
AD-1707304,1	csasaaugggCfAfCfuuucuugucuL96		asdGsacdAadGaaagdTgCfccauuugsgsg		CCCAAAUGGGCACUUUCUUGUCU	
AD-1707305,1	asasaugggcAfCfUfuucuugucuuL96		asdAsgadCadAgaaadGuGfcccauuusgsg		CCAAAUGGGCACUUUCUUGUCUG	
AD-1707306,1	asasugggcaCfUfUfucuugucuguL96		asdCsagdAcdAagaadAgUfgcccauususg		CAAAUGGGCACUUUCUUGUCUGA	

AD-1707307,1	asusgggcacUfUfUfcuugucugauL96		asdTscadGadCaagadAaGfugcccaususu		AAAUGGGCACUUUCUUGUCUGAG	
AD-1707308,1	usgsggcacuUfUfCfuugucugaguL96		asdCsucdAgdAcaagdAaAfgugcccasusu		AAUGGGCACUUUCUUGUCUGAGA	
AD-1707309,1	gsgsgcacuuUfCfUfugucugagauL96		asdTscudCadGacaadGaAfagugcccsasu		AUGGGCACUUUCUUGUCUGAGAC	
AD-1707310,1	gsgscacuuuCfUfUfgucugagacuL96		asdGsucdTcdAgacadAgAfaagugccscsa		UGGGCACUUUCUUGUCUGAGACU	
AD-1707311,1	gscsacuuucUfUfGfucugagacuuL96		asdAsgudCudCagacdAaGfaaagugcscsc		GGGCACUUUCUUGUCUGAGACUC	
AD-1707312,1	csascuuucuUfGfUfcugagacucuL96		asdGsagdTcdTcagadCaAfgaaagugscsc		GGCACUUUCUUGUCUGAGACUCU	
AD-1707313,1	ascsuuucuuGfUfCfugagacucuuL96		asdAsgadGudCucagdAcAfagaaagusgsc		GCACUUUCUUGUCUGAGACUCUG	
AD-1707314,1	csusuucuugUfCfUfgagacucuguL96		asdCsagdAgdTcucadGaCfaagaaagsusg		CACUUUCUUGUCUGAGACUCUGG	

AD-1707315,1	ususucuuguCfUfGfagacucugguL96		asdCscadGadGucucdAgAfcaagaaasgsu		ACUUUCUUGUCUGAGACUCUGGC	
AD-1707316,1	ususcuugucUfGfAfgacucuggcuL96		asdGsccdAgdAgucudCaGfacaagaasasg		CUUUCUUGUCUGAGACUCUGGCU	
AD-1707317,1	uscsuugucuGfAfGfacucuggcuuL96		asdAsgcdCadGagucdTcAfgacaagasasa		UUUCUUGUCUGAGACUCUGGCUU	
AD-1707318,1	csusugucugAfGfAfcucuggcuuuL96		asdAsagdCcdAgagudCuCfagacaagsasa		UUCUUGUCUGAGACUCUGGCUUA	
AD-1707337,1	usasuuccagGfUfUfggcugauguuL96		asdAscadTcdAgccadAcCfuggaauasasg		CUUAUUCCAGGUUGGCUGAUGUG	
AD-1707338,1	asusuccaggUfUfGfgcugauguguL96		asdCsacdAudCagccdAaCfcuggaausasa		UUAUUCCAGGUUGGCUGAUGUGU	
AD-1707339,1	ususccagguUfGfGfcugauguguuL96		asdAscadCadTcagcdCaAfccuggaasusa		UAUUCCAGGUUGGCUGAUGUGUU	
AD-1707340,1	uscscagguuGfGfCfugauguguuuL96		asdAsacdAcdAucagdCcAfaccuggasasu		AUUCCAGGUUGGCUGAUGUGUUG	

AD-1707341,1	cscsagguugGfCfUfgauguguuguL96		asdCsaadCadCaucadGcCfaaccuggsasa		UUCCAGGUUGGCUGAUGUGUUGG	
AD-1707342,1	csasgguuggCfUfGfauguguugguL96		asdCscadAcdAcaucdAgCfcaaccugsgsa		UCCAGGUUGGCUGAUGUGUUGGG	
AD-1707388,1	gsasuuuccuGfCfCfcuaaguccuuL96		asdAsggdAcdTuaggdGcAfggaaaucsasu		AUGAUUUCCUGCCCUAAGUCCUG	
AD-1707390,1	ususuccugcCfCfUfaaguccuguuL96		asdAscadGgdAcuuadGgGfcaggaaasusc		GAUUUCCUGCCCUAAGUCCUGUG	
AD-1707411,1	asgsaagaugUfCfAfggacuagguL96		asdCscudAgdTcccudGaCfaucuucuscsa		UGAGAAGAUGUCAGGGACUAGGG	
AD-1707412,1	gsasagauguCfAfGfggacuaggguL96		asdCsccdTadGucccdTgAfcaucuucsusc		GAGAAGAUGUCAGGGACUAGGGA	
AD-1707415,1	asasgaugucAfGfGfgacuagggauL96		asdTsccdCudAguccdCuGfacaucuuscsu		AGAAGAUGUCAGGGACUAGGGAG	
AD-1707416,1	asgsaugucaGfGfGfacuagggaguL96		asdCsucdCcdTagucdCcUfgacaucususc		GAAGAUGUCAGGGACUAGGGAGG	

AD-1707417,1	gsasugucagGfGfAfcuagggagguL96		asdCscudCcdCuagudCcCfugacaucsusu		AAGAUGUCAGGGACUAGGGAGGG	
AD-1707418,1	asusgucaggGfAfCfuagggagggguL96		asdCsccdTcdCcuagdTcCfcugacauscsu		AGAUGUCAGGGACUAGGGAGGGA	
AD-1707466,1	gsasggaggaAfGfCfagauagauguL96		asdCsaudCudAucugdCuUfccuccucscsc		GGGAGGAGGAAGCAGAUAGAUGG	
AD-1707467,1	asgsgaggaaGfCfAfgauagaugguL96		asdCscadTcdTaucudGcUfuccuccuscsc		GGAGGAGGAAGCAGAUAGAUGGU	
AD-1707468,1	gsgsaggaagCfAfGfauagaugguuL96		asdAsccdAudCuaucdTgCfuuccuccsusc		GAGGAGGAAGCAGAUAGAUGGUC	
AD-1707469,1	gsasggaagcAfGfAfuagauggucuL96		asdGsacdCadTcuaudCuGfcuuccucscsu		AGGAGGAAGCAGAUAGAUGGUCC	
AD-1707470,1	asgsgaagcaGfAfUfagaugguccuL96		asdGsgadCcdAucuadTcUfgcuuccuscsc		GGAGGAAGCAGAUAGAUGGUCCA	
AD-1707471,1	gsgsaagcagAfUfAfgaugguccauL96		asdTsggdAcdCaucudAuCfugcuuccsusc		GAGGAAGCAGAUAGAUGGUCCAG	

AD-1707472,1	gsasagcagaUfAfGfaugguccaguL96		asdCsugdGadCcaucdTaUfcugcuucscsu		AGGAAGCAGAUAGAUGGUCCAGC	
AD-1707473,1	asasgcagauAfGfAfugguccagcuL96		asdGscudGgdAccaudCuAfucugcuuscsc		GGAAGCAGAUAGAUGGUCCAGCA	
AD-1707474,1	asgscagauaGfAfUfgguccagcauL96		asdTsgcdTgdGaccadTcUfaucugcususc		GAAGCAGAUAGAUGGUCCAGCAG	
AD-1707475,1	gscsagauagAfUfGfguccagcaguL96		asdCsugdCudGgaccdAuCfuaucugcsusu		AAGCAGAUAGAUGGUCCAGCAGG	
AD-1707476,1	csasgauagaUfGfGfuccagcagguL96		asdCscudGcdTggacdCaUfcuaucugscsu		AGCAGAUAGAUGGUCCAGCAGGC	
AD-1707477,1	asgsauagauGfGfUfccagcaggcuL96		asdGsccdTgdCuggadCcAfucuaucusgsc		GCAGAUAGAUGGUCCAGCAGGCU	
AD-1707478,1	gsasuagaugGfUfCfcagcaggcuuL96		asdAsgcdCudGcuggdAcCfaucuaucsusg		CAGAUAGAUGGUCCAGCAGGCUU	
AD-1707479,1	asusagauggUfCfCfagcaggcuuuL96		asdAsagdCcdTgcugdGaCfcaucuauscsu		AGAUAGAUGGUCCAGCAGGCUUG	

AD-1707480,1	usasgaugguCfCfAfgcaggcuuguL96		asdCsaadGcdCugcudGgAfccaucuasusc		GAUAGAUGGUCCAGCAGGCUUGA	
AD-1707481,1	asgsauggucCfAfGfcaggcuugauL96		asdTscadAgdCcugcdTgGfaccaucusasu		AUAGAUGGUCCAGCAGGCUUGAA	
AD-1707482,1	gsasugguccAfGfCfaggcuugaauL96		asdTsucdAadGccugdCuGfgaccaucsusa		UAGAUGGUCCAGCAGGCUUGAAG	
AD-1707483,1	asusgguccaGfCfAfggcuugaaguL96		asdCsuudCadAgccudGcUfggaccauscsu		AGAUGGUCCAGCAGGCUUGAAGC	
AD-1707484,1	usgsguccagCfAfGfgcuugaagcuL96		asdGscudTcdAagccdTgCfuggaccasusc		GAUGGUCCAGCAGGCUUGAAGCA	
AD-1707485,1	gsgsuccagcAfGfGfcuugaagcauL96		asdTsgcdTudCaagcdCuGfcuggaccsasu		AUGGUCCAGCAGGCUUGAAGCAG	
AD-1707486,1	gsusccagcaGfGfCfugaagcaguL96		asdCsugdCudTcaagdCcUfgcuggacscsa		UGGUCCAGCAGGCUUGAAGCAGG	
AD-1707553,1	asasggucaaGfAfGfggagauggguL96		asdCsccdAudCucccdTcUfugaccuuscsc		GGAAGGUCAAGAGGGAGAUGGGC	

AD-1707554,1	asgsgucaagAfGfGfgagaugggcuL96		asdGsccdCadTcuccdCuCfuugaccususc		GAAGGUCAAGAGGGAGAUGGGCA	
AD-1707555,1	gsgsucaagaGfGfGfagaugggcauL96		asdTsgcdCcdAucucdCcUfcuugaccsusu		AAGGUCAAGAGGGAGAUGGGCAA	
AD-1707556,1	gsuscaagagGfGfAfgaugggcaauL96		asdTsugdCcdCaucudCcCfucuugacscsu		AGGUCAAGAGGGAGAUGGGCAAG	
AD-1707557,1	uscsaagaggGfAfGfaugggcaaguL96		asdCsuudGcdCcaucdTcCfcucuugascsc		GGUCAAGAGGGAGAUGGGCAAGG	
AD-1707577,1	gscsgcugagGfGfAfggaugcuuauL96		asdTsaadGcdAuccudCcCfucagcgcscsu		AGGCGCUGAGGGAGGAUGCUUAG	
AD-1707578,1	csgscugaggGfAfGfgaugcuuaguL96		asdCsuadAgdCauccdTcCfcucagcgscsc		GGCGCUGAGGGAGGAUGCUUAGG	
AD-1707605,1	gscsacuaagCfCfUfaagaaguucuL96		asdGsaadCudTcuuadGgCfuuagugcscsu		AGGCACUAAGCCUAAGAAGUUCC	
AD-1707606,1	csascuaagcCfUfAfagaaguuccuL96		asdGsgadAcdTucuudAgGfcuuagugscsc		GGCACUAAGCCUAAGAAGUUCCC	

AD-1707623,1	ascsaggaccCfAfCfugggagacauL96		asdTsgudCudCccagdTgGfguccuguscsc		GGACAGGACCCACUGGGAGACAA	
AD-1707624,1	csasggacccAfCfUfggagacaauL96		asdTsugdTcdTcccadGuGfgguccugsusc		GACAGGACCCACUGGGAGACAAG	
AD-1707625,1	asgsgacccaCfUfGfggagacaaguL96		asdCsuudGudCucccdAgUfggguccusgsu		ACAGGACCCACUGGGAGACAAGC	
AD-1707626,1	gsgsacccacUfGfGfggagacaagcuL96		asdGscudTgdTcuccdCaGfuggguccsusg		CAGGACCCACUGGGAGACAAGCA	
AD-1707627,1	gsascccacuGfGfGfagacaagcauL96		asdTsgcdTudGucucdCcAfgugggucscsu		AGGACCCACUGGGAGACAAGCAU	
AD-1707628,1	ascsccacugGfGfAfgacaagcauuL96		asdAsugdCudTgucudCcCfaguggguscsc		GGACCCACUGGGAGACAAGCAUU	
AD-1707629,1	cscscacuggGfAfGfacaagcauuuL96		asdAsaudGcdTugucdTcCfcagugggsusc		GACCCACUGGGAGACAAGCAUUU	
AD-1707630,1	cscsacugggAfGfAfcaagcauuuuL96		asdAsaadTgdCuugudCuCfccaguggsgsu		ACCCACUGGGAGACAAGCAUUUA	

AD-1707631,1	csascugggaGfAfCfaagcauuuauL96		asdTsaadAudGcuugdTcUfcccagugsgsg		CCCACUGGGAGACAAGCAUUUAU	
AD-1707632,1	ascsugggagAfCfAfagcauuuauuL96		asdAsuadAadTgcuudGuCfucccagusgsg		CCACUGGGAGACAAGCAUUUAUA	
AD-1707633,1	csusgggagaCfAfAfgcauuuauauL96		asdTsaudAadAugcudTgUfcucccagsusg		CACUGGGAGACAAGCAUUUAUAC	
AD-1707634,1	usgsggagacAfAfGfcauuuauacuL96		asdGsuadTadAaugcdTuGfucucccasgsu		ACUGGGAGACAAGCAUUUAUACU	
AD-1707636,1	gsgsagacaaGfCfAfuuuauacuuuL96		asdAsagdTadTaaaudGcUfugucuccscsa		UGGGAGACAAGCAUUUAUACUUU	
AD-1707637,1	gsasgacaagCfAfUfuuauacuuuuL96		asdAsaadGudAuaaadTgCfuugucucscsc		GGGAGACAAGCAUUUAUACUUUC	
AD-1707638,1	asgsacaagcAfUfUfuauacuuucuL96		asdGsaadAgdTauaadAuGfcuugucuscsc		GGAGACAAGCAUUUAUACUUUCU	
AD-1707639,1	gsascaagcaUfUfUfauacuuucuuL96		asdAsgadAadGuauadAaUfgcuugucsusc		GAGACAAGCAUUUAUACUUUCUU	

AD-1707640,1	ascsaagcauUfUfAfuacuuucuuuL96		asdAsagdAadAguaudAaAfugcuuguscsu		AGACAAGCAUUUAUACUUUCUUU	
AD-1707641,1	csasagcauuUfAfUfacuuucuuuuL96		asdAsaadGadAaguadTaAfaugcuugsusc		GACAAGCAUUUAUACUUUCUUUC	
AD-1708118,1	cscsagacAfuGfAfGfcugugaggguL96		asCfsccdTc(Agn)cagcucAfuGfucuggscsu		AGCCAGACAUGAGCUGUGAGGGU	
AD-1708120,1	asgsacauGfaGfCfUfgugagggucuL96		asGfsacdCc(Tgn)cacagcUfcAfugucusgsg		CCAGACAUGAGCUGUGAGGGUCA	
AD-1708124,1	asusgagcUfgUfGfAfgggucaagcuL96		asGfscudTg(Agn)cccucaCfaGfcucausgsu		ACAUGAGCUGUGAGGGUCAAGCA	
AD-1708126,1	gsasgcugUfgAfGfGfgucaagcacuL96		asGfsugdCu(Tgn)gaccuCfaCfagcucsasu		AUGAGCUGUGAGGGUCAAGCACA	
AD-1708127,1	asgscuguGfaGfGfGfucaagcacauL96		asUfsgudGc(Tgn)ugaccUfcAfcagcuscsa		UGAGCUGUGAGGGUCAAGCACAG	
AD-1708130,1	usgsugagGfgUfCfAfagcacagcuuL96		asAfsgcdTg(Tgn)gcuugaCfcCfucacasgsc		GCUGUGAGGGUCAAGCACAGCUA	

AD-1708132,1	usgsagggUfcAfAfGfcacagcuauuL96		asAfsuadGc(Tgn)gugcuuGfaCfccucascsa		UGUGAGGGUCAAGCACAGCUAUC	
AD-1708135,1	gsgsgucaAfgCfAfCfagcuauccauL96		asUfsggdAu(Agn)gcugugCfuUfgacccsusc		GAGGGUCAAGCACAGCUAUCCAU	
AD-1708140,1	asasgcacAfgCfUfAfuccaucagauL96		asUfscudGa(Tgn)ggauagCfuGfugcuusgsa		UCAAGCACAGCUAUCCAUCAGAU	
AD-1708143,1	csascagcUfaUfCfCfaucagaugauL96		asUfscadTc(Tgn)gauggaUfaGfcugugscsu		AGCACAGCUAUCCAUCAGAUGAU	
AD-1708145,1	csasgcuaUfcCfAfUfcagaugaucuL96		asGfsaudCa(Tgn)cugaugGfaUfagcugsusg		CACAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU	
AD-1708146,1	asgscuauCfcAfUfCfagaugaucuuL96		asAfsgadTc(Agn)ucugauGfgAfuagcusgsu		ACAGCUAUCCAUCAGAUGAUCUA	
AD-1708148,1	csusauccAfuCfAfGfaugaucuacuL96		asGfsuadGa(Tgn)caucugAfuGfgauagscsu		AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUACU	
AD-1708149,1	usasuccaUfcAfGfAfugaucuacuuL96		asAfsgudAg(Agn)ucaucuGfaUfggauasgsc		GCUAUCCAUCAGAUGAUCUACUU	

AD-1708151,1	uscscaucAfgAfUfGfaucuacuuuuL96		asAfsaadGu(Agn)gaucauCfuGfauggasusa		UAUCCAUCAGAUGAUCUACUUUC	
AD-1708152,1	cscsaucaGfaUfGfAfucuacuuucuL96		asGfsaadAg(Tgn)agaucaUfcUfgauggsasu		AUCCAUCAGAUGAUCUACUUUCA	
AD-1708156,1	csasgaugAfuCfUfAfcuuucagccuL96		asGfsgcdTg(Agn)aaguagAfuCfaucugsasu		AUCAGAUGAUCUACUUUCAGCCU	
AD-1708158,1	gsasugauCfuAfCfUfuucagccuuuL96		asAfsagdGc(Tgn)gaaaguAfgAfucaucsusg		CAGAUGAUCUACUUUCAGCCUUC	
AD-1708163,1	uscsuacuUfuCfAfGfccuuccugauL96		asUfscadGg(Agn)aggcugAfaAfguagasusc		GAUCUACUUUCAGCCUUCCUGAG	
AD-1708166,1	ascsuuucAfgCfCfUfuccugagucuL96		asGfsacdTc(Agn)ggaaggCfuGfaaagusasg		CUACUUUCAGCCUUCCUGAGUCC	
AD-1708170,1	uscsagccUfuCfCfUfgagucccaguL96		asCfsugdGg(Agn)cucaggAfaGfgcugasasa		UUUCAGCCUUCCUGAGUCCCAGG	
AD-1708220,1	gsusggcaGfuGfGfUfgucugcuguuL96		asAfscadGc(Agn)gacaccAfcUfgccacsasc		GUGUGGCAGUGGUGUCUGCUGUC	

AD-1708223,1	gscsagugGfuGfUfCfugcugucacuL96		asGfsugdAc(Agn)gcagacAfcCfacugcscsa		UGGCAGUGGUGUCUGCUGUCACU	
AD-1708225,1	asgsugguGfuCfUfGfcugucacuguL96		asCfsagdTg(Agn)cagcagAfcAfccacusgsc		GCAGUGGUGUCUGCUGUCACUGU	
AD-1708227,1	usgsguguCfuGfCfUfgucacuguguL96		asCfsacdAg(Tgn)gacagcAfgAfcaccascsu		AGUGGUGUCUGCUGUCACUGUGC	
AD-1708245,1	gsascucaAfcAfGfAfcggagcaacuL96		asGfsuudGc(Tgn)ccgucuGfuUfgagucsusg		CAGACUCAACAGACGGAGCAACU	
AD-1708248,1	uscsaacaGfaCfGfGfagcaacugcuL96		asGfscadGu(Tgn)gcuccgUfcUfguugasgsu		ACUCAACAGACGGAGCAACUGCC	
AD-1708249,1	csasacagAfcGfGfAfgcaacugccuL96		asGfsgcdAg(Tgn)ugcuccGfuCfuguugsasg		CUCAACAGACGGAGCAACUGCCA	
AD-1708251,1	ascsagacGfgAfGfCfaacugccauuL96		asAfsugdGc(Agn)guugcuCfcGfucugususg		CAACAGACGGAGCAACUGCCAUC	
AD-1708255,1	ascsggagCfaAfCfUfgccauccgauL96		asUfscgdGa(Tgn)ggcaguUfgCfuccguscsu		AGACGGAGCAACUGCCAUCCGAG	

AD-1708260,1	gscsaacuGfcCfAfUfccgaggcucuL96		asGfsagdCc(Tgn)cggaugGfcAfguugcsusc		GAGCAACUGCCAUCCGAGGCUCC	
AD-1708342,1	csasagcaGfaAfCfGfagcucugguuL96		asAfsccdAg(Agn)gcucguUfcUfgcuugsgsg		CCCAAGCAGAACGAGCUCUGGUG	
AD-1708344,1	asgscagaAfcGfAfGfcucuggugcuL96		asGfscadCc(Agn)gagcucGfuUfcugcususg		CAAGCAGAACGAGCUCUGGUGCU	
AD-1708347,1	asgsaacgAfgCfUfCfuggugcugguL96		asCfscadGc(Agn)ccagagCfuCfguucusgsc		GCAGAACGAGCUCUGGUGCUGGA	
AD-1708350,1	ascsgagcUfcUfGfGfugcuggagcuL96		asGfscudCc(Agn)gcaccaGfaGfcucgususc		GAACGAGCUCUGGUGCUGGAGCU	
AD-1708356,1	uscsugguGfcUfGfGfagcuagccauL96		asUfsggdCu(Agn)gcuccaGfcAfccagasgsc		GCUCUGGUGCUGGAGCUAGCCAA	
AD-1708357,1	csusggugCfuGfGfAfgcuagccaauL96		asUfsugdGc(Tgn)agccuccAfgCfaccagsasg		CUCUGGUGCUGGAGCUAGCCAAG	
AD-1708361,1	usgscuggAfgCfUfAfgccaagcaguL96		asCfsugdCu(Tgn)ggcuagCfuCfcagcascsc		GGUGCUGGAGCUAGCCAAGCAGC	

AD-1708365,1	gsgsagcuAfgCfCfAfagcagcaaauL96		asUfsuudGc(Tgn)gcuuggCfuAfgcuccsasg		CUGGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU	
AD-1708368,1	gscsuagcCfaAfGfCfagcaaauccuL96		asGfsgadTu(Tgn)gcugcuUfgGfcuagcsusc		GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU	
AD-1708369,1	csusagccAfaGfCfAfgcaaauccuuL96		asAfsggdAu(Tgn)ugcugcUfuGfgcuagscsu		AGCUAGCCAAGCAGCAAAUCCUG	
AD-1708397,1	usgsaccaGfuCfGfUfcccagaauauL96		asUfsaudTc(Tgn)gggacgAfcUfggucasgsg		UCUGACCAGUCGUCCCAGAAUAA	
AD-1708399,1	ascscaguCfgUfCfCfcagaauaacuL96		asGfsuudAu(Tgn)cuggaCfgAfcugguscsa		UGACCAGUCGUCCCAGAAUAACU	
AD-1708401,1	csasgucgUfcCfCfAfgaauaacucuL96		asGfsagdTu(Agn)uucuggGfaCfgacugsgsu		ACCAGUCGUCCCAGAAUAACUCA	
AD-1708402,1	asgsucguCfcCfAfGfaauaacucauL96		asUfsgadGu(Tgn)auucugGfgAfcgacusgsg		CCAGUCGUCCCAGAAUAACUCAU	
AD-1708403,1	gsuscgucCfcAfGfAfauaacucauuL96		asAfsugdAg(Tgn)uauucuGfgGfacgacsusg		CAGUCGUCCCAGAAUAACUCAUC	

AD-1708405,1	csgsucccAfgAfAfUfaacucauccuL96		asGfsgadTg(Agn)guuauuCfuGfggacgsasc		GUCGUCCCAGAAUAACUCAUCCU	
AD-1708407,1	uscsccagAfaUfAfAfcucauccucuL96		asGfsagdGa(Tgn)gaguuaUfuCfugggascsg		CGUCCCAGAAUAACUCAUCCUCC	
AD-1708408,1	cscscagaAfuAfAfCfucauccuccuL96		asGfsgadGg(Agn)ugaguuAfuUfcugggsasc		GUCCCAGAAUAACUCAUCCUCCA	
AD-1708447,1	gsgsgaguGfuGfGfCfuccagggaauL96		asUfsucdCc(Tgn)ggagccAfcAfcucccsusg		CAGGGAGUGUGGCUCCAGGGAAU	
AD-1708454,1	gsasggucAfuCfAfGfcuuugcuacuL96		asGfsuadGc(Agn)aagcugAfuGfaccucscsu		AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUACU	
AD-1708457,1	gsuscaucAfgCfUfUfugcuacuguuL96		asAfscadGu(Agn)gcaaagCfuGfaugacscsu		AGGUCAUCAGCUUUGCUACUGUC	
AD-1708458,1	uscsaucaGfcUfUfUfgcuacugucuL96		asGfsacdAg(Tgn)agcaaaGfcUfgaugascsc		GGUCAUCAGCUUUGCUACUGUCA	
AD-1708462,1	csasgcuuUfgCfUfAfcugucacaguL96		asCfsugdTg(Agn)caguagCfaAfagcugsasu		AUCAGCUUUGCUACUGUCACAGA	

AD-1708464,1	gscsuuugCfuAfCfUfgucacagacuL96		asGfsucdTg(Tgn)gacaguAfgCfaaagcsusg		CAGCUUUGCUACUGUCACAGACU	
AD-1708466,1	ususugcuAfcUfGfUfcacagacucuL96		asGfsagdTc(Tgn)gugacaGfuAfgcaaasgsc		GCUUUGCUACUGUCACAGACUCC	
AD-1708468,1	usgscuacUfgUfCfAfcagacuccauL96		asUfsggdAg(Tgn)cugugaCfaGfuagcasasa		UUUGCUACUGUCACAGACUCCAC	
AD-1708473,1	csusgucaCfaGfAfCfuccacuucauL96		asUfsgadAg(Tgn)ggagucUfgUfgacagsusa		UACUGUCACAGACUCCACUUCAG	
AD-1708476,1	uscsacagAfcUfCfCfacuucagccuL96		asGfsgcdTg(Agn)aguggaGfuCfugugascsa		UGUCACAGACUCCACUUCAGCCU	
AD-1708478,1	ascsagacUfcCfAfCfuucagccuauL96		asUfsagdGc(Tgn)gaagugGfaGfucugusgsa		UCACAGACUCCACUUCAGCCUAC	
AD-1708482,1	ascsuccaCfuUfCfAfgccuacagcuL96		asGfscudGu(Agn)ggcugaAfgUfggaguscsu		AGACUCCACUUCAGCCUACAGCU	
AD-1708483,1	csusccacUfuCfAfGfccuacagcuuL96		asAfsgcdTg(Tgn)aggcugAfaGfuggagsusc		GACUCCACUUCAGCCUACAGCUC	

AD-1708485,1	cscsacuuCfaGfCfCfuacagcuccuL96		asGfsgadGc(Tgn)guaggcUfgAfaguggsasg		CUCCACUUCAGCCUACAGCUCCC	
AD-1708559,1	usgsgcacUfcUfUfUfgcuugaggauL96		asUfsccdTc(Agn)agcaaaGfaGfugccasgsg		CCUGGCACUCUUUGCUUGAGGAU	
AD-1708561,1	gscsacucUfuUfGfCfuugaggaucuL96		asGfsaudCc(Tgn)caagcaAfaGfagugcscsa		UGGCACUCUUUGCUUGAGGAUCU	
AD-1708564,1	csuscuuuGfcUfUfGfaggaucuucuL96		asGfsaadGa(Tgn)ccucaaGfcAfaagagsusg		CACUCUUUGCUUGAGGAUCUUCC	
AD-1708565,1	uscsuuugCfuUfGfAfggaucuuccuL96		asGfsgadAg(Agn)uccucaAfgCfaaagasgsu		ACUCUUUGCUUGAGGAUCUUCCG	
AD-1708567,1	ususugcuUfgAfGfGfaucuuccgauL96		asUfscgdGa(Agn)gaccuCfaAfgcaaasgsa		UCUUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU	
AD-1708647,1	usgsgcugAfgCfAfCfcacaucaccuL96		asGfsgudGa(Tgn)guggugCfuCfagccasgsg		UUUGGCUGAGCACCACAUCACCA	
AD-1708648,1	gsgscugaGfcAfCfCfacaucaccauL96		asUfsggdTg(Agn)ugugguGfcUfcagccsasg		UUGGCUGAGCACCACAUCACCAA	

AD-1708650,1	csusgagcAfcCfAfCfaucaccaacuL96		asGfsuudGg(Tgn)gaugugGfuGfcucagscsc		GGCUGAGCACCACAUCACCAACC	
AD-1708657,1	cscsacauCfaCfCfAfaccugggcuuL96		asAfsgcdCc(Agn)gguuggUfgAfuguggsusg		CACCACAUCACCAACCUGGGCUG	
AD-1708662,1	uscsaccaAfcCfUfGfggcuggcauuL96		asAfsugdCc(Agn)gcccagGfuUfggugasusg		CAUCACCAACCUGGGCUGGCAUG	
AD-1708680,1	cscsuuaaCfuCfUfGfcccucuaguuL96		asAfscudAg(Agn)gggcagAfgUfuaaggsusa		UACCUUAACUCUGCCCUCUAGUG	
AD-1708683,1	usasacucUfgCfCfCfucuaguggcuL96		asGfsccdAc(Tgn)agagggCfaGfaguuasasg		CUUAACUCUGCCCUCUAGUGGCU	
AD-1708697,1	gsuscuggUfgUfCfCfugaaacugcuL96		asGfscadGu(Tgn)ucaggaCfaCfcagacsusu		AAGUCUGGUGUCCUGAAACUGCA	
AD-1708698,1	uscsugguGfuCfCfUfgaaacugcauL96		asUfsgcdAg(Tgn)uucaggAfcAfccagascsu		AGUCUGGUGUCCUGAAACUGCAA	
AD-1708700,1	usgsguguCfcUfGfAfaacugcaacuL96		asGfsuudGc(Agn)guuucaGfgAfcaccasgsa		UCUGGUGUCCUGAAACUGCAACU	

AD-1708704,1	gsusccugAfaAfCfUfgcaacuagauL96		asUfscudAg(Tgn)ugcaguUfuCfaggacsasc		GUGUCCUGAAACUGCAACUAGAC	
AD-1708706,1	cscsugaaAfcUfGfCfaacuagacuuL96		asAfsgudCu(Agn)guugcaGfuUfucaggsasc		GUCCUGAAACUGCAACUAGACUG	
AD-1708707,1	csusgaaaCfuGfCfAfacuagacuguL96		asCfsagdTc(Tgn)aguugcAfgUfuucagsgsa		UCCUGAAACUGCAACUAGACUGC	
AD-1708709,1	gsasaacuGfcAfAfCfuagacugcauL96		asUfsgcdAg(Tgn)cuaguuGfcAfguuucsasg		CUGAAACUGCAACUAGACUGCAG	
AD-1708711,1	asascugcAfaCfUfAfgacugcagauL96		asUfscudGc(Agn)gucuagUfuGfcaguususc		GAAACUGCAACUAGACUGCAGAC	
AD-1708719,1	gscsaacaGfcAfCfAfguuacuggauL96		asUfsccdAg(Tgn)aacuguGfcUfguugcscsu		AGGCAACAGCACAGUUACUGGAC	
AD-1708721,1	asascagcAfcAfGfUfuacuggacauL96		asUfsgudCc(Agn)guaacuGfuGfcuguusgsc		ACAACAGCACAGUUACUGGACAA	
AD-1708724,1	asgscacaGfuUfAfCfuggacaaccuL96		asGfsgudTg(Tgn)ccaguaAfcUfgugcusgsu		ACAGCACAGUUACUGGACAACCG	

AD-1708746,1	ususggacAfcAfGfCfaggacaccauL96		asUfsggdTg(Tgn)ccugcuGfuGfuccaasgsa		UCUUGGACACAGCAGGACACCAG	
AD-1708748,1	gsgsacacAfgCfAfGfgacaccagcuL96		asGfscudGg(Tgn)guccugCfuGfuguccsasa		CUGGACACAGCAGGACACCAGCA	
AD-1708751,1	csascagcAfgGfAfCfaccagcagcuL96		asGfscudGc(Tgn)ggugucCfuGfcugugsusc		GACACAGCAGGACACCAGCAGCC	
AD-1708759,1	gsascaccAfgCfAfGfcccuuccuauL96		asUfsagdGa(Agn)gggcugCfuGfgugucscsu		AGGACACCAGCAGCCCUUCCUAG	
AD-1708763,1	cscsagcaGfcCfCfUfuccuagagcuL96		asGfscudCu(Agn)ggaaggGfcUfgcuggsusg		CACCAGCAGCCCUUCCUAGAGCU	
AD-1708764,1	csasgcagCfcCfUfUfccuagagcuuL96		asAfsgcdTc(Tgn)aggaagGfgCfugcugsgsu		ACCAGCAGCCCUUCCUAGAGCUU	
AD-1708766,1	gscsagccCfuUfCfCfuagagcuuauL96		asUfsaadGc(Tgn)cuaggaAfgGfgcugcsusg		CAGCAGCCCUUCCUAGAGCUUAA	
AD-1708771,1	cscsuuccUfaGfAfGfcuuaagaucuL96		asGfsaudCu(Tgn)aagcucUfaGfgaaggsgsc		GCCCUUCCUAGAGCUUAAGAUCC	

AD-1708813,1	ususacguAfgAfCfUfuccaggaacuL96		asGfsuudCc(Tgn)ggaaguCfuAfcguaasusg		CAUUACGUAGACUUCCAGGAACU	
AD-1708819,1	asgsacuuCfcAfGfGfaacugggauuL96		asAfsucdCc(Agn)guuccuGfgAfagucusasc		GUAGACUUCCAGGAACUGGGAUG	
AD-1708842,1	gsusaccaGfcUfGfAfauuacugcauL96		asUfsgcdAg(Tgn)aauucaGfcUfgguacscsc		GGGUACCAGCUGAAUUACUGCAG	
AD-1708844,1	ascscagcUfgAfAfUfuacugcaguuL96		asAfscudGc(Agn)guaauuCfaGfcuggusasc		GUACCAGCUGAAUUACUGCAGUG	
AD-1708849,1	csusgaauUfaCfUfGfcagugggcauL96		asUfsgcdCc(Agn)cugcagUfaAfuucagscsu		AGCUGAAUUACUGCAGUGGGCAG	
AD-1708856,1	ascsugcaGfuGfGfGfcagugcccuuL96		asAfsggdGc(Agn)cugcccAfcUfgcagusasa		UUACUGCAGUGGGCAGUGCCCUC	
AD-1708872,1	csasggcaUfuGfCfUfgccucuuucuL96		asGfsaadAg(Agn)ggcagcAfaUfgccugsgsg		CCCAGGCAUUGCUGCCUCUUUCC	
AD-1708875,1	csasuugcUfgCfCfUfcuuuccauuuL96		asAfsaudGg(Agn)aagaggCfaGfcaaugscsc		GGCAUUGCUGCCUCUUUCCAUUC	

AD-1708882,1	gscscucuUfuCfCfAfuucugccguuL96		asAfscgdGc(Agn)gaauggAfaAfgaggcsasg		CUGCCUCUUUCCAUUCUGCCGUC	
AD-1708887,1	ususuccaUfuCfUfGfccgucuucauL96		asUfsgadAg(Agn)cggcagAfaUfggaaasgsa		UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUCAG	
AD-1708889,1	uscscauuCfuGfCfCfgucuucagcuL96		asGfscudGa(Agn)gacggcAfgAfauggasasa		UUUCCAUUCUGCCGUCUUCAGCC	
AD-1708890,1	cscsauucUfgCfCfGfucuucagccuL96		asGfsgcdTg(Agn)agacggCfaGfaauggsasa		UUCCAUUCUGCCGUCUUCAGCCU	
AD-1708899,1	csgsucuuCfaGfCfCfuccucaaaguL96		asCfsuudTg(Agn)ggaggcUfgAfagacgsgsc		GCCGUCUUCAGCCUCCUCAAAGC	
AD-1708901,1	uscsuucaGfcCfUfCfcucaaagccuL96		asGfsgcdTu(Tgn)gaggagGfcUfgaagascsg		CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGCCA	
AD-1708902,1	csusucagCfcUfCfCfucaaagccauL96		asUfsggdCu(Tgn)ugaggaGfgCfugaagsasc		GUCUUCAGCCUCCUCAAAGCCAA	
AD-1708907,1	gscscuccUfcAfAfAfgccaacaauuL96		asAfsuudGu(Tgn)ggcuuuGfaGfgaggcsusg		CAGCCUCCUCAAAGCCAACAAUC	

AD-1708908,1	cscsuccuCfaAfAfGfccaacaaucuL96		asGfsaudTg(Tgn)uggcuuUfgAfggaggscsu		AGCCUCCUCAAAGCCAACAAUCC	
AD-1708911,1	cscsucaaAfgCfCfAfacaauccuuuL96		asAfsagdGa(Tgn)uguuggCfuUfugaggsasg		CUCCUCAAAGCCAACAAUCCUUG	
AD-1708921,1	asascaauCfcUfUfGfgccugccaguL96		asCfsugdGc(Agn)ggccaaGfgAfuuguusgsg		CCAACAAUCCUUGGCCUGCCAGU	
AD-1708956,1	uscsuccuCfuAfCfCfuggaucauauL96		asUfsaudGa(Tgn)ccagguAfgAfggagasgsa		UCUCUCCUCUACCUGGAUCAUAA	
AD-1708957,1	csusccucUfaCfCfUfggaucauaauL96		asUfsuadTg(Agn)uccaggUfaGfaggagsasg		CUCUCCUCUACCUGGAUCAUAAU	
AD-1708962,1	csusaccuGfgAfUfCfauaauggcauL96		asUfsgcdCa(Tgn)uaugauCfcAfgguagsasg		CUCUACCUGGAUCAUAAUGGCAA	
AD-1708963,1	usasccugGfaUfCfAfuaauggcaauL96		asUfsugdCc(Agn)uuaugaUfcCfagguasgsa		UCUACCUGGAUCAUAAUGGCAAU	
AD-1708971,1	uscsauaaUfgGfCfAfauguggucauL96		asUfsgadCc(Agn)cauugcCfaUfuaugasusc		GAUCAUAAUGGCAAUGUGGUCAA	

AD-1708974,1	usasauggCfaAfUfGfuggucaagauL96		asUfscudTg(Agn)ccacauUfgCfcauuasusg		CAUAAUGGCAAUGUGGUCAAGAC	
AD-1708976,1	asusggcaAfuGfUfGfgucaagacguL96		asCfsgudCu(Tgn)gaccacAfuUfgccaususa		UAAUGGCAAUGUGGUCAAGACGG	
AD-1708977,1	usgsgcaaUfgUfGfGfucaagacgguL96		asCfscgdTc(Tgn)ugaccaCfaUfugccasusu		AAUGGCAAUGUGGUCAAGACGGA	
AD-1708984,1	gsusggucAfaGfAfCfggaugugccuL96		asGfsgcdAc(Agn)uccgucUfuGfaccacsasu		AUGUGGUCAAGACGGAUGUGCCA	
AD-1708986,1	gsgsucaaGfaCfGfGfaugugccaguL96		asCfsugdGc(Agn)caucgcgUfcUfugaccsasc		GUGGUCAAGACGGAUGUGCCAGA	
AD-1708990,1	asasgacgGfaUfGfUfgccagauauuL96		asAfsuadTc(Tgn)ggcacaUfcCfgucuusgsa		UCAAGACGGAUGUGCCAGAUAUG	
AD-1709009,1	usgsguggUfgGfAfGfgccuguggcuL96		asGfsccdAc(Agn)ggccucCfaCfcaccasusa		UAUGGUGGUGGAGGCCUGUGGCU	
AD-1709021,1	cscsugugGfcUfGfCfagcuagcaauL96		asUfsugdCu(Agn)gcugcaGfcCfacaggscsc		GGCCUGUGGCUGCAGCUAGCAAG	

AD-1709022,1	csusguggCfuGfCfAfgcuagcaaguL96		asCfsuudGc(Tgn)agcugcAfgCfcacagsgsc		GCCUGUGGCUGCAGCUAGCAAGA	
AD-1709026,1	gsgscugcAfgCfUfAfgcaagaggauL96		asUfsccdTc(Tgn)ugcuagCfuGfcagccsasc		GUGGCUGCAGCUAGCAAGAGGAC	
AD-1709028,1	csusgcagCfuAfGfCfaagaggaccuL96		asGfsgudCc(Tgn)cuugcuAfgCfugcagscsc		GGCUGCAGCUAGCAAGAGGACCU	
AD-1709031,1	csasgcuaGfcAfAfGfaggaccuggguL96		asCfscadGg(Tgn)ccucuuGfcUfagcugscsa		UGCAGCUAGCAAGAGGACCUGGG	
AD-1709032,1	gscsuuugGfaGfUfGfaagagaccauL96		asUfsggdTc(Tgn)cuucacUfcCfaaagcscsc		GGGCUUUGGAGUGAAGAGACCAA	
AD-1709034,1	ususuggaGfuGfAfAfgagaccaaguL96		asCfsuudGg(Tgn)cucuucAfcUfccaaasgsc		GCUUUGGAGUGAAGAGACCAAGA	
AD-1709038,1	gsasgugaAfgAfGfAfccaagaugauL96		asUfscadTc(Tgn)uggucuCfuUfcacucscsa		UGGAGUGAAGAGACCAAGAUGAA	
AD-1709041,1	usgsaagaGfaCfCfAfagaugaaguuL96		asAfscudTc(Agn)ucuuggUfcUfcuucascsu		AGUGAAGAGACCAAGAUGAAGUU	

AD-1709044,1	asgsagacCfaAfGfAfugaaguuucuL96		asGfsaadAc(Tgn)ucaucuUfgGfucucususc		GAAGAGACCAAGAUGAAGUUUCC	
AD-1709052,1	asgsaugaAfgUfUfUfcccaggcacuL96		asGfsugdCc(Tgn)ggagaaCfuUfcaucususg		CAAGAUGAAGUUUCCCAGGCACA	
AD-1709056,1	gsasaguuUfcCfCfAfggcacaggguL96		asCfsccdTg(Tgn)gccuggGfaAfacuucsasu		AUGAAGUUUCCCAGGCACAGGGC	
AD-1709090,1	ascsccaaCfaAfCfCfaccuggcaauL96		asUfsugdCc(Agn)ggugguUfgUfugggususg		CAACCCAACAACCACCUGGCAAU	
AD-1709097,1	asasccacCfuGfGfCfaauaugacuuL96		asAfsgudCa(Tgn)auugccAfgGfugguusgsu		ACAACCACCUGGCAAUAUGACUC	
AD-1709098,1	ascscaccUfgGfCfAfauaugacucuL96		asGfsagdTc(Agn)uauugcCfaGfguggususg		CAACCACCUGGCAAUAUGACUCA	
AD-1709100,1	csasccugGfcAfAfUfaugacucacuL96		asGfsugdAg(Tgn)cauauuGfcCfaggugsgsu		ACCACCUGGCAAUAUGACUCACU	
AD-1709102,1	cscsuggcAfaUfAfUfgacucacuuuL96		asAfsagdTg(Agn)gucauaUfuGfccaggsusg		CACCUGGCAAUAUGACUCACUUG	

AD-1709104,1	usgsgcaaUfaUfGfAfcucacuugauL96		asUfscadAg(Tgn)gagucaUfaUfugccasgsg		CCUGGCAAUAUGACUCACUUGAC	
AD-1709106,1	gscsaauaUfgAfCfUfcacuugaccuL96		asGfsgudCa(Agn)gugaguCfaUfauugcscsa		UGGCAAUAUGACUCACUUGACCC	
AD-1709111,1	gsgsacccAfaAfUfGfggcacuuucuL96		asGfsaadAg(Tgn)gcccauUfuGfgguccscsa		UGGGACCCAAAUGGGCACUUUCU	
AD-1709120,1	usgsggcaCfuUfUfCfuugucugaguL96		asCfsucdAg(Agn)caagaaAfgUfgcccasusu		AAUGGGCACUUUCUUGUCUGAGA	
AD-1709122,1	gsgscacuUfuCfUfUfgucugagacuL96		asGfsucdTc(Agn)gacaagAfaAfgugccscsa		UGGGCACUUUCUUGUCUGAGACU	
AD-1709124,1	csascuuuCfuUfGfUfcugagacucuL96		asGfsagdTc(Tgn)cagacaAfgAfaagugscsc		GGCACUUUCUUGUCUGAGACUCU	
AD-1709126,1	csusuucuUfgUfCfUfgagacucuguL96		asCfsagdAg(Tgn)cucagaCfaAfgaaagsusg		CACUUUCUUGUCUGAGACUCUGG	
AD-1709128,1	ususcuugUfcUfGfAfgacucuggcuL96		asGfsccdAg(Agn)gucucaGfaCfaagaasasg		CUUUCUUGUCUGAGACUCUGGCU	

AD-1709130,1	csusugucUfgAfGfAfcucuggcuuuL96		asAfsagdCc(Agn)gagucuCfaGfacaagsasa		UUCUUGUCUGAGACUCUGGCUUG	
AD-1709148,1	usasuuccAfgGfUfUfggcugauguuL96		asAfscadTc(Agn)gccaacCfuGfgaauasasg		CUUAUUCCAGGUUGGCUGAUGUG	
AD-1709151,1	uscscaggUfuGfGfCfugauguguuuL96		asAfsacdAc(Agn)ucagccAfaCfcuggasasu		AUUCCAGGUUGGCUGAUGUGUUG	
AD-1709201,1	csuscucuCfcUfCfUfaccuggaucuL96		asGfsaudCc(Agn)gguagaGfgAfgagagsasg		CUCUCUCUCCUCUACCUGGAUCA	
AD-1709237,1	gsasuuucCfuGfCfCfcuaaguccuuL96		asAfsggdAc(Tgn)uagggcAfgGfaaaucsasu		AUGAUUUCCUGCCCUAAGUCCUG	
AD-1709239,1	ususuccuGfcCfCfUfaaguccuguuL96		asAfscadGg(Agn)cuuaggGfcAfggaaasusc		GAUUUCCUGCCCUAAGUCCUGUG	
AD-1709253,1	asgsaagaUfgUfCfAfgggacuagguL96		asCfscudAg(Tgn)cccugaCfaUfcuucuscsa		UGAGAAGAUGUCAGGGACUAGGG	
AD-1709254,1	asasgaugUfcAfGfGfgacuagggauL96		asUfsccdCu(Agn)gucccuGfaCfaucuuscsu		AGAAGAUGUCAGGGACUAGGGAG	

AD-1709298,1	asgsgaggAfaGfCfAfgauagaugguL96		asCfscadTc(Tgn)aucugcUfuCfcuccuscsc		GGAGGAGGAAGCAGAUAGAUGGU	
AD-1709300,1	gsasggaaGfcAfGfAfuagauggucuL96		asGfsacdCa(Tgn)cuaucuGfcUfuccucscsu		AGGAGGAAGCAGAUAGAUGGUCC	
AD-1709301,1	asgsgaagCfaGfAfUfagaugguccuL96		asGfsgadCc(Agn)ucuaucUfgCfuuccuscsc		GGAGGAAGCAGAUAGAUGGUCCA	
AD-1709304,1	asasgcagAfuAfGfAfugguccagcuL96		asGfscudGg(Agn)ccaucuAfuCfugcuuscsc		GGAAGCAGAUAGAUGGUCCAGCA	
AD-1709307,1	csasgauaGfaUfGfGfuccagcagguL96		asCfscudGc(Tgn)ggaccaUfcUfaucugscsu		AGCAGAUAGAUGGUCCAGCAGGC	
AD-1709310,1	asusagauGfgUfCfCfagcaggcuuuL96		asAfsagdCc(Tgn)gcuggaCfcAfucuauscsu		AGAUAGAUGGUCCAGCAGGCUUG	
AD-1709314,1	asusggucCfaGfCfAfggcuugaaguL96		asCfsuudCa(Agn)gccugcUfgGfaccauscsu		AGAUGGUCCAGCAGGCUUGAAGC	
AD-1709315,1	usgsguccAfgCfAfGfgcuugaagcuL96		asGfscudTc(Agn)agccugCfuGfgaccasusc		GAUGGUCCAGCAGGCUUGAAGCA	

AD-1709317,1	gsusccagCfaGfGfCfuugaagcaguL96		asCfsugdCu(Tgn)caagccUfgCfuggacscsa		UGGUCCAGCAGGCUUGAAGCAGG	
AD-1709372,1	gsgsucaaGfaGfGfGfagaugggcauL96		asUfsgcdCc(Agn)ucuccccUfcUfugaccsusu		AGGGUCAAGAGGGAGAUGGGCAA	
AD-1709390,1	gscsgcugAfgGfGfAfggaugcuuauL96		asUfsaadGc(Agn)uccuccCfuCfagcgcscsu		AGGCGCUGAGGGAGGAUGCUUAG	
AD-1709410,1	gscsacuaAfgCfCfUfaagaaguucuL96		asGfsaadCu(Tgn)cuuaggCfuUfagugcscsu		AGGCACUAAGCCUAAGAAGUUCC	
AD-1709411,1	csascuaaGfcCfUfAfagaaguuccuL96		asGfsgadAc(Tgn)ucuuagGfcUfuagugcscsc		GGCACUAAGCCUAAGAAGUUCCC	
AD-1709429,1	csasggacCfcAfCfUfgggagacaauL96		asUfsugdTc(Tgn)cccaguGfgGfuccugsusc		GACAGGACCCACUGGGAGACAAG	
AD-1709431,1	gsgsacccAfcUfGfGfgagacaagcuL96		asGfscudTg(Tgn)cucccaGfuGfgguccsusg		CAGGACCCACUGGGAGACAAGCA	
AD-1709433,1	ascsccacUfgGfGfAfgacaagcauuL96		asAfsugdCu(Tgn)gucuccCfaGfuggguscsc		GGACCCACUGGGAGACAAGCAUU	

AD-1709434,1	cscscacuGfgGfAfGfacaagcauuuL96		asAfsaudGc(Tgn)ugucucCfcAfgugggsusc		GACCCACUGGGAGACAAGCAUUU	
AD-1709442,1	gsasgacaAfgCfAfUfuuauacuuuuL96		asAfsaadGu(Agn)uaaaugCfuUfgucucscsc		GGGAGACAAGCAUUUAUACUUUC	
AD-1709443,1	asgsacaaGfcAfUfUfuauacuuucuL96		asGfsaadAg(Tgn)auaaauGfcUfugucuscsc		GGAGACAAGCAUUUAUACUUUCU	
AD-1709502,1	asgsgucaAfgAfGfGfgagaugggcuL96		asGfsccdCa(Tgn)cucccuCfuUfgaccususc		GAAGGUCAAGAGGGAGAUGGGCA	
AD-1711741,1	csasagcacaGfCfUfauccaucaguL96		asdCsugdAudGgauadGcUfgugcuugscsu		GUCAAGCACAGCUAUCCAUCAGA	
AD-1711742,1	asuscuacuuUfCfAfgccuuccuguL96		asdCsagdGadAggcudGaAfaguagauscsu		UGAUCUACUUUCAGCCUUCCUGA	
AD-1711743,1	asgsccaagcAfGfCfaaauccugguL96		asdCscadGgdAuuugdCuGfcuuggcuscsu		CUAGCCAAGCAGCAAAUCCUGGA	
AD-1711744,1	ascscagucgUfCfCfcagaauaacuL96		asdGsuudAudTcuggdGaCfgacugguscsu		UGACCAGUCGUCCCAGAAUAACU	

AD-1711745,1	cscsuggcacUfCfUfuugcuugaguL96		asdCsucdAadGcaaadGaGfugccaggscsu		UUCCUGGCACUCUUUGCUUGAGG	
AD-1711746,1	csusggcacuCfUfUfugcuugagguL96		asdCscudCadAgcaadAgAfgugccagscsu		UCCUGGCACUCUUUGCUUGAGGA	
AD-1711747,1	csusuugcuuGfAfGfgaucuuccguL96		asdCsggdAadGauccdTcAfagcaaagscsu		CUCUUUGCUUGAGGAUCUUCCGA	
AD-1711748,1	ususugcuugAfGfGfaucuuccgauL96		asdTscgdGadAgaucdCuCfaagcaaascsu		UCUUUGCUUGAGGAUCUUCCGAU	
AD-1711749,1	ususgcuugaGfGfAfucuuccgauuL96		asdAsucdGgdAagaudCcUfcaagcaascsu		CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGAUG	
AD-1711750,1	usgscuugagGfAfUfcuuccgauguL96		asdCsaudCgdGaagadTcCfucaagcascsu		UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAUGG	
AD-1711751,1	gscsuugaggAfUfCfuuccgaugguL96		asdCscadTcdGgaagdAuCfcucaagcscsu		UUGCUUGAGGAUCUUCCGAUGGG	
AD-1711752,1	asgscaccacAfUfCfaccaaccuguL96		asdCsagdGudTggugdAuGfuggugcuscsu		UGAGCACCACAUCACCAACCUGG	

AD-1711753,1	ascsguagacUfUfCfcaggaacuguL96		asdCsagdTudCcuggdAaGfucuacguscsu		UUACGUAGACUUCCAGGAACUGG	
AD-1711754,1	csgsuagacuUfCfCfaggaacugguL96		asdCscadGudTccugdGaAfgucuacgscsu		UACGUAGACUUCCAGGAACUGGG	
AD-1711755,1	gsascuuccaGfGfAfacugggauguL96		asdCsaudCcdCaguudCcUfggaagucscsu		UAGACUUCCAGGAACUGGGAUGG	
AD-1711756,1	usgscugccuCfUfUfuccauucuguL96		asdCsagdAadTggaadAgAfggcagcascsu		AUUGCUGCCUCUUUCCAUUCUGC	
AD-1711757,1	gscsugccucUfUfUfccauucugcuL96		asdGscadGadAuggadAaGfaggcagcscsu		UUGCUGCCUCUUUCCAUUCUGCC	
AD-1711758,1	csusgccucuUfUfCfcauucugccuL96		asdGsgcdAgdAauggdAaAfgaggcagscsu		UGCUGCCUCUUUCCAUUCUGCCG	
AD-1711759,1	ususccauucUfGfCfcgucuucaguL96		asdCsugdAadGacggdCaGfaauggaascsu		CUUUCCAUUCUGCCGUCUUCAGC	
AD-1711760,1	cscsucaaagCfCfAfacaauccuuuL96		asdAsagdGadTuguudGgCfuuugaggscsu		CUCCUCAAAGCCAACAAUCCUUG	

AD-1711761,1	csuscaaagcCfAfAfcaauccuuguL96		asdCsaadGgdAuugudTgGfcuuugagscsu		UCCUCAAAGCCAACAAUCCUUGG	
AD-1711762,1	usgsugucccUfAfCfugcccgaaguL96		asdCsuudCgdGgcagdTaGfggacacascsu		GUUGUGUCCCUACUGCCCGAAGG	
AD-1711763,1	gsusgucccuAfCfUfgcccgaagguL96		asdCscudTcdGggcadGuAfgggacacscsu		UUGUGUCCCUACUGCCCGAAGGC	
AD-1711764,1	cscsucuaccUfGfGfaucauaauguL96		asdCsaudTadTgaucdCaGfguagaggscsu		CUCCUCUACCUGGAUCAUAAUGG	
AD-1711765,1	csuscuaccuGfGfAfucauaaugguL96		asdCscadTudAugaudCcAfgguagagscsu		UCCUCUACCUGGAUCAUAAUGGC	
AD-1711766,1	gsgsaucauaAfUfGfgcaauguggguL96		asdCscadCadTugccdAuUfaugauccscsu		CUGGAUCAUAAUGGCAAUGUGGU	
AD-1711767,1	gsasucauaaUfGfGfcaaugugguuL96		asdAsccdAcdAuugcdCaUfuaugaucscsu		UGGAUCAUAAUGGCAAUGUGGUC	
AD-1711768,1	asusggcaauGfUfGfgucaagacguL96		asdCsgudCudTgaccdAcAfuugccauscsu		UAAUGGCAAUGUGGUCAAGACGG	

AD-1711769,1	gsgscaauguGfGfUfcaagacggauL96		asdTsccdGudCuugadCcAfcauugccscsu		AUGGCAAUGUGGUCAAGACGGAU	
AD-1711770,1	gscsaaugugGfUfCfaagacggauuL96		asdAsucdCgdTcuugdAcCfacauugcscsu		UGGCAAUGUGGUCAAGACGGAUG	
AD-1711771,1	usgsccagauAfUfGfgugguggaguL96		asdCsucdCadCcaccdAuAfucuggcascsu		UGUGCCAGAUAUGGUGGUGGAGG	
AD-1711772,1	usgsgcugcaGfCfUfagcaagagguL96		asdCscudCudTgcuadGcUfgcagccascsu		UGUGGCUGCAGCUAGCAAGAGGA	
AD-1711773,1	gsgsagugaaGfAfGfaccaagauguL96		asdCsaudCudTggucdTcUfucacuccscsu		UUGGAGUGAAGAGACCAAGAUGA	
AD-1711774,1	asasgagaccAfAfGfaugaaguuuuL96		asdAsaadCudTcaucdTuGfgucucuuscsu		UGAAGAGACCAAGAUGAAGUUUC	
AD-1711775,1	ususccagguUfGfGfcugauguguuL96		asdAscadCadTcagcdCaAfccuggaascsu		UAUUCCAGGUUGGCUGAUGUGUU	
AD-1711776,1	cscsagguugGfCfUfgauguguuguL96		asdCsaadCadCaucadGcCfaaccuggscsu		UUCCAGGUUGGCUGAUGUGUUGG	

AD-1711777,1	csasgguuggCfUfGfauguguugguL96		asdCscadAcdAcaucdAgCfcaaccugscsu		UCCAGGUUGGCUGAUGUGUUGGG	
AD-1711778,1	gsusccagcaGfGfCfuugaagcaguL96		asdCsugdCudTcaagdCcUfgcuggacscsu		UGGUCCAGCAGGCUUGAAGCAGG	
AD-1711779,1	gsgsagacaaGfCfAfuuuauacuuuL96		asdAsagdTadTaaaudGcUfugucuccscsu		UGGGAGACAAGCAUUUAUACUUU	

Tabla 21A. Cribad de dosis única de agentes de ARNbc dirigidos a INHBE en células Hep3b

	10 nM		**1 nM**		**0,1 nM**	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708158,1	34,54	8,05	71,33	9,23	107,64	15,41
AD-1706305,1	35,48	5,41	73,21	3,56	104,59	20,16
AD-1706299,1	36,87	8,53	79,64	15,65	114,93	19,80
AD-1706300,1	37,80	4,13	73,84	6,08	114,88	21,29
AD-1706297,1	39,37	5,42	70,23	10,61	86,59	21,82
AD-1706306,1	39,71	4,79	72,04	14,92	130,55	3,74

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706410,1	40,85	1,71	62,77	3,66	109,95	30,95
AD-1706298,1	40,98	10,04	64,11	16,28	101,43	28,55
AD-1706304,1	44,69	8,85	92,06	13,52	109,73	9,34
AD-1706302,1	50,26	9,48	84,61	11,73	122,60	29,73
AD-1706292,1	52,60	17,55	75,07	12,50	124,87	12,45
AD-1706296,1	52,71	5,68	75,22	5,52	131,62	16,26
AD-1708152,1	53,50	0,47	87,86	10,25	136,07	12,18
AD-1706307,1	54,31	26,05	89,68	30,45	110,24	8,38
AD-1706301,1	54,75	12,47	84,13	5,13	124,19	16,94
AD-1706287,1	55,23	11,82	83,57	17,26	115,00	21,38
AD-1706411,1	55,84	10,32	89,82	7,68	103,89	21,25
AD-1706295,1	56,58	15,21	71,06	10,26	113,27	21,71
AD-1706294,1	56,72	15,26	76,70	11,02	129,67	23,61
AD-1706409,1	56,75	9,70	86,44	11,10	119,28	17,80
AD-1706293,1	61,24	25,25	76,63	12,52	130,80	28,10
AD-1706290,1	62,56	11,16	95,20	16,61	116,52	11,90
AD-1706383,1	64,06	16,13	86,94	9,74	112,75	11,83
AD-1706291,1	64,59	12,17	108,70	24,87	106,57	31,50

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706280,1	65,32	6,57	91,46	16,24	108,01	13,13
AD-1708140,1	65,34	2,95	87,20	9,24	106,96	6,65
AD-1708146,1	65,43	11,72	84,84	10,88	112,01	18,37
AD-1706313,1	66,71	16,10	94,16	19,83	100,38	27,90
AD-1706408,1	67,80	19,49	71,97	16,90	125,25	16,19
AD-1708120,1	68,00	23,76	81,05	8,12	121,03	26,25
AD-1711741,1	68,04	23,87	87,67	14,56	132,56	17,04
AD-1708151,1	69,02	16,00	89,83	4,84	118,89	22,05
AD-1706309,1	69,77	8,67	84,02	11,60	138,93	37,04
AD-1706318,1	70,20	18,67	91,66	23,35	114,12	16,35
AD-1706273,1	70,34	15,43	134,72	59,02	106,63	19,73
AD-1708156,1	70,85	5,13	94,15	10,42	122,14	12,71
AD-1706310,1	70,85	8,64	92,35	8,01	109,09	13,66
AD-1708143,1	72,22	46,65	74,07	2,75	99,36	33,10
AD-1706270,1	73,33	11,55	107,41	33,72	104,81	18,07
AD-1708245,1	74,06	11,02	91,64	18,81	115,07	18,23
AD-1708148,1	75,43	10,51	110,24	42,78	127,20	18,92
AD-1706288,1	78,50	9,54	106,30	33,79	112,08	17,34

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706269,1	78,75	9,19	97,34	9,54	94,15	26,99
AD-1706387,1	79,56	16,72	90,68	20,17	99,57	33,24
AD-1708126,1	81,86	10,41	89,72	13,80	110,36	19,57
AD-1706268,1	82,69	6,38	87,59	10,70	91,80	35,13
AD-1708149,1	83,56	16,19	87,38	11,09	116,42	10,39
AD-1706283,1	83,95	15,44	114,55	19,46	110,69	12,30
AD-1708118,1	83,97	11,32	78,18	3,60	92,20	9,25
AD-1708166,1	84,10	9,90	120,20	18,18	104,28	12,44
AD-1711742,1	84,46	23,20	96,26	12,03	105,58	8,27
AD-1708145,1	84,74	24,20	97,39	17,29	113,55	20,45
AD-1706282,1	85,07	19,02	95,14	23,04	120,96	13,71
AD-1708135,1	87,22	17,87	100,41	17,38	108,11	12,87
AD-1706314,1	87,98	27,86	94,95	10,60	118,63	19,08
AD-1706381,1	90,73	25,96	112,16	35,12	117,51	25,58
AD-1706311,1	92,14	18,67	116,08	9,92	129,88	24,01
AD-1706384,1	93,18	20,64	101,34	25,11	104,37	25,79
AD-1706385,1	93,50	27,94	105,31	39,58	104,75	6,41
AD-1706308,1	94,84	25,04	103,73	23,79	113,80	17,87

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706338,1	95,49	12,86	98,18	6,39	136,37	13,09
AD-1708132,1	96,59	16,59	110,68	23,93	127,48	24,20
AD-1706380,1	96,60	21,61	90,75	13,70	111,95	26,19
AD-1706407,1	97,98	15,10	117,50	33,82	125,93	8,66
AD-1708170,1	98,46	11,64	116,36	41,97	132,15	17,12
AD-1706337,1	98,84	10,33	101,92	12,86	124,77	20,13
AD-1706272,1	99,84	23,62	102,80	15,05	118,13	8,50
AD-1706386,1	100,40	14,63	96,49	11,10	119,90	15,42
AD-1706271,1	101,04	6,69	99,68	8,67	133,49	59,61
AD-1708223,1	101,44	30,82	98,53	16,39	117,67	7,67
AD-1706276,1	101,53	28,71	96,11	25,46	115,66	33,58
AD-1708124,1	102,72	19,13	102,79	8,17	120,68	21,81
AD-1706277,1	103,69	22,61	112,76	19,13	90,36	25,09
AD-1706303,1	103,98	5,20	97,67	13,09	113,42	28,98
AD-1706279,1	104,53	24,13	99,52	8,70	122,09	25,99
AD-1708225,1	104,78	20,86	105,12	19,62	108,70	16,14
AD-1708127,1	106,25	18,25	114,08	21,32	118,31	11,91
AD-1708227,1	106,53	19,55	107,67	15,93	120,02	29,17

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706388,1	106,60	11,81	110,39	11,58	121,56	34,41
AD-1706281,1	107,68	6,05	98,05	9,70	127,45	22,05
AD-1706266,1	107,82	**19,26**	98,57	12,19	110,48	5,27
AD-1706312,1	108,02	20,50	107,33	27,61	118,30	21,42
AD-1708163,1	109,49	8,50	95,21	3,04	100,00	28,35
AD-1708130,1	112,07	20,84	114,29	5,99	135,90	28,66
AD-1708220,1	114,56	17,32	93,03	8,40	127,48	21,09
AD-1706274,1	117,23	47,42	95,56	7,23	95,48	3,56
AD-1706275,1	117,99	17,97	122,96	24,59	102,24	29,51
AD-1706265,1	119,46	15,25	106,15	16,69	130,11	27,52
AD-1706278,1	122,93	41,94	93,47	14,43	116,53	8,92
AD-1706382,1	130,38	29,68	115,88	31,75	114,07	27,35
AD-1706642,1	9,07	1,33	33,95	3,33	73,03	9,20
AD-1706584,1	11,10	1,36	39,89	8,90	62,11	12,60
AD-1711744,1	14,39	2,21	50,24	8,89	79,57	19,84
AD-1706588,1	14,86	1,91	40,60	4,38	72,24	12,92
AD-1706583,1	16,40	0,91	54,91	8,04	90,07	11,50
AD-1706591,1	16,85	2,64	45,21	8,78	75,32	9,41

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706593,1	16,97	1,82	62,83	22,14	82,42	26,66
AD-1706587,1	17,58	1,56	58,63	25,19	80,99	11,23
AD-1706547,1	17,83	3,49	53,09	6,40	81,19	10,29
AD-1708399,1	17,89	2,66	59,18	20,24	81,63	18,75
AD-1706548,1	17,90	0,67	52,53	5,08	96,83	14,58
AD-1708368,1	21,79	3,78	74,77	6,39	117,69	7,52
AD-1706640,1	23,16	2,61	60,43	5,36	91,90	28,74
AD-1706641,1	23,47	7,60	61,82	8,03	86,84	9,06
AD-1708357,1	24,90	5,49	64,54	8,39	99,70	20,16
AD-1706524,1	25,32	5,84	71,07	11,04	105,11	25,09
AD-1706585,1	26,06	3,02	64,13	14,21	104,94	17,17
AD-1706590,1	27,08	6,74	90,13	35,33	97,84	35,28
AD-1708407,1	27,22	9,42	61,08	8,83	82,76	13,93
AD-1706594,1	28,01	3,55	68,81	7,80	93,18	9,04
AD-1706414,1	28,37	4,53	58,04	13,63	87,06	19,77
AD-1706538,1	28,83	3,95	87,81	10,78	103,20	18,94
AD-1708251,1	29,62	3,42	61,88	15,03	91,39	20,22
AD-1706546,1	30,40	3,43	74,52	6,92	108,55	16,73

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706543,1	32,12	2,74	73,00	8,20	108,30	25,23
AD-1706536,1	32,84	7,47	64,01	14,33	92,38	12,26
AD-1706545,1	34,25	3,85	62,46	5,73	98,45	9,25
AD-1706520,1	35,55	5,51	81,69	15,12	110,53	13,75
AD-1706582,1	35,83	6,13	61,53	16,96	94,95	16,97
AD-1706525,1	36,55	4,29	94,16	23,25	91,09	12,66
AD-1708369,1	38,82	21,75	70,72	3,62	97,58	17,63
AD-1708255,1	39,07	5,04	67,52	11,96	90,89	8,17
AD-1706535,1	39,19	8,70	104,28	31,11	97,46	6,66
AD-1706415,1	39,83	5,22	55,55	6,77	80,55	9,38
AD-1706544,1	39,98	3,88	60,76	7,29	80,11	18,18
AD-1706639,1	42,73	3,36	79,43	15,67	101,15	20,49
AD-1706550,1	42,82	15,97	94,02	43,73	107,95	26,18
AD-1708248,1	43,04	3,60	68,74	8,58	93,13	19,62
AD-1708365,1	43,52	8,08	106,40	35,35	101,61	17,99
AD-1706589,1	43,66	11,75	73,57	3,09	103,81	11,11
AD-1706523,1	43,71	6,67	91,11	14,54	116,01	5,91
AD-1706586,1	44,05	8,35	99,17	34,89	102,65	24,81

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706412,1	44,67	9,33	82,62	12,75	95,04	15,60
AD-1706420,1	45,19	4,57	71,65	14,31	101,49	40,85
AD-1708401,1	46,32	4,32	109,46	36,49	137,97	46,10
AD-1706537,1	47,21	3,01	83,85	7,81	113,39	14,02
AD-1708397,1	47,56	4,70	82,21	16,77	103,46	14,37
AD-1706592,1	49,61	12,76	74,80	17,42	103,97	30,99
AD-1706539,1	50,47	7,14	64,47	6,46	81,84	2,50
AD-1706532,1	51,25	5,15	79,01	18,04	96,02	7,54
AD-1706580,1	51,56	13,09	58,56	10,84	100,76	23,90
AD-1706413,1	51,63	5,56	67,89	6,33	81,80	12,55
AD-1706419,1	54,23	19,04	93,19	30,98	121,41	34,52
AD-1706581,1	54,84	7,00	71,33	14,93	84,09	14,17
AD-1708447,1	54,87	13,52	104,94	21,63	118,08	18,05
AD-1706579,1	54,95	7,90	70,62	4,25	104,36	27,78
AD-1708408,1	56,12	12,89	90,61	8,36	99,13	20,61
AD-1706549,1	56,65	9,42	81,71	9,47	97,16	9,63
AD-1708342,1	56,93	7,61	80,26	12,73	106,80	25,07
AD-1706636,1	57,82	5,41	85,94	12,63	99,00	13,47

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706425,1	58,29	2,96	76,30	14,61	95,32	14,22
AD-1706578,1	60,60	13,60	87,09	12,39	109,98	28,08
AD-1706418,1	63,28	10,61	96,91	13,82	111,41	24,53
AD-1708356,1	64,77	12,61	78,57	18,09	99,15	15,61
AD-1708347,1	65,00	17,57	82,04	19,82	95,21	15,90
AD-1706424,1	65,38	7,09	85,09	16,40	105,96	30,35
AD-1706417,1	66,98	12,66	85,33	20,21	111,43	27,23
AD-1706521,1	68,72	12,27	90,93	12,68	119,35	25,53
AD-1706530,1	70,98	12,28	86,64	9,70	94,88	14,24
AD-1706522,1	71,46	9,68	106,53	20,33	92,61	7,37
AD-1706527,1	71,63	5,56	97,88	24,77	112,26	31,32
AD-1706416,1	72,34	8,83	80,67	4,08	98,15	20,87
AD-1706534,1	76,28	8,47	81,77	15,66	99,83	24,74
AD-1706421,1	79,32	6,14	93,79	19,12	122,72	30,72
AD-1711743,1	80,13	9,62	88,65	8,30	93,61	12,47
AD-1706635,1	80,53	12,44	85,68	19,07	105,70	21,04
AD-1706528,1	81,09	5,66	73,66	5,18	122,46	19,28
AD-1706637,1	82,19	27,49	90,88	12,79	111,05	20,25

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708403,1	83,00	19,04	92,02	7,56	116,05	23,70
AD-1708405,1	85,44	23,49	103,54	43,41	116,29	44,00
AD-1706533,1	85,51	14,92	115,23	27,84	101,95	17,97
AD-1708344,1	85,73	11,66	97,48	5,76	110,94	21,22
AD-1708361,1	86,28	9,76	88,85	15,65	109,24	31,96
AD-1706423,1	88,17	11,15	84,06	8,73	122,58	38,31
AD-1708260,1	88,99	5,12	94,37	17,05	114,30	29,22
AD-1708350,1	90,61	12,13	85,27	9,24	100,73	9,67
AD-1706638,1	95,90	12,95	85,50	18,85	110,68	17,30
AD-1708402,1	99,66	13,44	91,37	13,19	111,56	29,33
AD-1706526,1	101,27	3,70	93,41	11,90	113,66	19,87
AD-1708249,1	102,18	16,36	97,35	19,73	116,55	34,10
AD-1706661,1	6,60	0,84	74,72	4,36	110,66	17,49
AD-1708473,1	6,62	1,40	69,52	3,82	108,89	15,87
AD-1706665,1	6,77	0,79	67,01	13,10	103,64	16,11
AD-1706650,1	7,00	1,13	70,73	11,82	108,62	8,15
AD-1706645,1	7,25	3,64	74,87	8,06	107,77	11,83
AD-1706653,1	7,74	1,35	76,42	7,69	113,74	17,40

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1711749,1	8,54	1,25	68,74	2,15	106,66	11,71
AD-1706763,1	8,70	2,21	72,90	15,62	107,52	10,92
AD-1708478,1	9,57	1,33	78,24	7,40	107,29	10,61
AD-1706749,1	10,07	1,20	74,95	9,09	99,46	4,18
AD-1706643,1	10,53	1,64	73,09	9,66	90,78	10,00
AD-1706666,1	13,18	2,44	80,01	9,39	106,83	5,84
AD-1706796,1	15,63	3,43	89,88	10,35	103,93	11,87
AD-1706667,1	17,36	4,27	101,51	16,36	111,65	19,15
AD-1706671,1	17,42	2,37	90,42	16,21	103,59	6,63
AD-1706662,1	18,09	2,45	95,05	11,73	105,69	13,23
AD-1706660,1	18,70	4,24	91,56	4,98	105,45	10,46
AD-1706668,1	19,20	2,47	80,70	4,94	104,90	16,86
AD-1706678,1	19,89	4,19	95,24	9,95	106,34	7,14
AD-1706761,1	20,09	5,94	103,36	8,72	110,93	4,49
AD-1706729,1	20,69	1,20	82,71	9,83	98,57	7,22
AD-1706758,1	20,84	2,84	97,40	12,07	111,12	8,71
AD-1706802,1	21,81	2,61	87,99	12,58	104,85	6,50
AD-1706762,1	21,86	1,22	87,78	3,24	106,95	10,71

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706673,1	22,52	4,61	95,13	17,07	106,48	11,75
AD-1706656,1	24,59	2,05	83,54	7,22	100,64	2,81
AD-1706654,1	24,83	1,15	109,60	22,66	105,15	8,80
AD-1706651,1	25,30	2,94	93,94	14,27	112,44	11,34
AD-1708561,1	25,60	3,99	104,77	12,81	102,89	6,87
AD-1706644,1	26,90	0,85	84,09	3,99	101,42	5,45
AD-1706674,1	28,45	3,09	88,45	9,49	104,73	2,90
AD-1706759,1	29,16	20,00	85,18	8,32	110,91	17,22
AD-1711747,1	29,23	3,34	92,97	13,24	109,77	11,44
AD-1706655,1	29,64	16,36	94,04	14,12	106,67	15,84
AD-1706755,1	29,74	4,96	90,27	13,45	89,74	8,63
AD-1706750,1	29,94	9,26	87,13	8,39	109,44	12,06
AD-1706756,1	29,99	0,59	92,61	17,60	106,44	15,86
AD-1706799,1	30,02	5,93	97,59	14,48	111,47	11,09
AD-1708485,1	30,12	11,59	89,97	7,46	105,61	12,03
AD-1706652,1	31,17	4,31	94,61	4,74	105,02	6,14
AD-1706649,1	32,31	8,03	95,79	12,11	97,70	9,45
AD-1706764,1	32,90	0,57	96,72	28,52	109,38	11,25

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706760,1	33,00	4,03	89,53	11,65	101,22	11,01
AD-1706748,1	35,18	4,35	96,77	10,82	110,03	9,91
AD-1711750,1	37,69	7,93	98,35	9,29	106,27	9,06
AD-1708457,1	38,56	5,40	93,19	5,67	107,79	12,22
AD-1706751,1	39,44	19,99	94,73	9,40	109,19	8,46
AD-1708454,1	40,71	3,27	89,75	12,18	107,44	15,74
AD-1706753,1	40,99	9,16	100,89	28,03	110,69	15,45
AD-1708564,1	41,34	4,73	88,93	5,25	95,35	1,26
AD-1706746,1	42,57	6,65	88,82	8,77	107,73	13,47
AD-1708464,1	42,62	3,80	95,60	4,87	104,61	11,22
AD-1706672,1	43,78	10,25	95,27	10,60	98,19	9,52
AD-1711746,1	45,65	2,07	112,78	25,92	102,47	13,57
AD-1708483,1	48,04	7,38	101,48	24,43	102,75	7,74
AD-1708565,1	48,61	10,48	99,08	14,13	99,70	5,83
AD-1706797,1	48,74	5,96	90,55	14,02	100,91	9,04
AD-1711748,1	50,55	10,58	104,32	12,32	105,92	11,82
AD-1706646,1	50,78	11,75	105,91	14,08	101,10	6,21
AD-1708468,1	50,98	6,40	99,67	13,25	111,96	9,91

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706664,1	51,96	13,92	90,04	8,66	108,53	15,23
AD-1706747,1	52,03	8,41	103,06	21,38	114,38	11,30
AD-1706765,1	53,56	7,63	93,88	18,00	95,27	4,65
AD-1706800,1	53,95	8,49	95,50	8,96	107,45	9,95
AD-1708462,1	54,04	6,29	92,64	7,40	118,65	14,56
AD-1706752,1	55,51	8,14	88,82	6,13	97,91	7,54
AD-1706745,1	57,43	9,49	93,02	5,38	97,74	7,60
AD-1706669,1	63,72	7,32	90,06	8,80	102,31	8,84
AD-1708466,1	64,64	14,05	95,96	16,75	100,99	12,25
AD-1706675,1	64,77	2,67	100,96	6,87	108,17	9,63
AD-1711751,1	65,52	14,01	99,40	20,89	95,72	19,18
AD-1711745,1	68,13	7,56	101,21	11,15	100,69	4,58
AD-1706803,1	73,64	8,01	92,32	11,60	104,35	10,44
AD-1706754,1	73,79	5,20	88,05	10,42	101,75	12,74
AD-1708482,1	75,95	14,79	99,22	6,65	99,58	19,78
AD-1706801,1	78,50	13,33	93,60	9,95	100,32	4,13
AD-1708458,1	78,70	7,33	87,84	4,93	103,98	9,93
AD-1711752,1	79,38	12,59	82,60	8,23	97,25	4,37

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708567,1	80,84	18,53	93,23	9,30	100,82	7,56
AD-1706804,1	81,90	4,96	97,61	18,31	104,98	5,27
AD-1706670,1	83,22	11,36	101,97	12,99	99,92	6,96
AD-1706732,1	85,31	21,66	96,44	10,50	104,05	12,80
AD-1708647,1	85,35	15,28	119,04	41,38	108,04	20,54
AD-1706798,1	85,62	7,06	103,36	13,05	100,71	15,44
AD-1708476,1	88,09	5,36	99,39	9,61	107,56	11,68
AD-1708650,1	89,03	12,02	113,51	14,13	106,25	8,75
AD-1706735,1	92,62	7,77	111,07	11,08	108,42	10,58
AD-1706731,1	94,79	6,67	97,21	9,56	99,62	3,81
AD-1708559,1	95,00	7,62	100,14	12,07	102,77	7,98
AD-1708648,1	108,92	28,51	99,75	9,85	106,66	6,01
AD-1706854,1	25,37	3,01	103,72	47,41	103,23	9,61
AD-1708766,1	26,83	6,17	96,07	18,36	102,24	7,86
AD-1706929,1	27,18	8,06	75,76	7,80	97,46	18,20
AD-1706934,1	27,89	6,08	92,28	12,84	98,05	12,81
AD-1706879,1	35,05	3,81	88,34	13,15	104,53	21,27
AD-1706833,1	35,80	6,70	95,10	10,15	105,49	8,37

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706856,1	36,63	4,23	110,20	26,30	107,65	12,80
AD-1706858,1	37,72	6,21	81,87	12,77	92,77	14,43
AD-1706930,1	40,50	1,61	108,05	35,35	86,82	30,20
AD-1706875,1	40,60	4,27	118,37	25,42	98,68	15,75
AD-1706855,1	41,18	11,54	131,44	55,87	98,30	19,73
AD-1706863,1	43,26	4,15	100,28	15,63	92,69	21,34
AD-1706933,1	43,61	9,36	102,54	30,69	104,09	5,81
AD-1706849,1	47,30	6,81	102,81	19,95	84,13	29,87
AD-1708707,1	50,03	11,97	108,24	34,23	104,48	11,54
AD-1706831,1	52,48	7,54	115,05	20,86	102,75	17,63
AD-1706861,1	52,54	16,14	101,45	26,45	108,92	30,66
AD-1706878,1	53,45	9,24	104,31	24,53	108,89	11,75
AD-1706860,1	54,13	8,56	93,86	12,56	107,75	22,52
AD-1706876,1	54,16	11,40	102,97	37,17	100,98	9,73
AD-1706922,1	54,52	11,46	116,79	22,40	97,89	10,04
AD-1706877,1	54,71	8,75	124,94	31,32	111,27	15,98
AD-1706910,1	56,13	5,44	100,89	10,10	99,37	24,39
AD-1708724,1	56,38	11,75	113,47	33,12	96,26	14,65

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706851,1	56,88	8,13	99,19	16,09	100,04	9,14
AD-1706848,1	57,59	19,63	88,30	19,11	108,41	23,17
AD-1706862,1	57,90	17,76	100,76	21,18	98,92	19,89
AD-1706873,1	60,54	4,01	77,98	11,86	83,33	21,11
AD-1706925,1	61,27	5,41	141,22	45,16	112,13	14,93
AD-1706807,1	63,36	6,27	119,59	35,44	106,38	16,29
AD-1706808,1	63,79	6,32	81,18	2,15	83,79	14,66
AD-1706913,1	64,51	5,44	86,83	10,13	102,68	11,81
AD-1708771,1	65,72	13,62	73,79	9,06	99,46	12,36
AD-1708657,1	66,55	5,60	90,80	25,74	100,19	11,20
AD-1706852,1	66,74	13,45	110,13	42,60	109,17	10,74
AD-1706908,1	68,07	13,31	114,93	23,24	97,36	4,38
AD-1706927,1	69,35	9,74	96,16	18,41	110,08	10,62
AD-1706932,1	69,69	5,02	104,45	21,71	97,67	11,10
AD-1706834,1	70,38	6,62	84,04	8,43	99,35	17,43
AD-1706918,1	71,54	17,49	113,13	10,29	114,70	17,65
AD-1706866,1	71,83	14,46	88,92	33,22	106,35	14,58
AD-1706983,1	73,76	8,01	112,98	24,54	86,85	26,78

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706859,1	74,92	24,74	90,87	21,71	100,06	13,80
AD-1706982,1	76,10	19,78	106,63	36,38	98,22	13,19
AD-1706835,1	77,42	15,50	104,09	23,87	101,43	22,46
AD-1706921,1	77,52	19,03	100,22	19,85	98,95	16,37
AD-1706989,1	78,00	22,52	93,63	12,00	92,94	19,53
AD-1708746,1	79,02	19,60	114,66	35,50	100,74	15,01
AD-1706850,1	79,32	13,85	91,59	5,45	94,78	15,55
AD-1706985,1	80,89	13,10	88,36	16,54	108,60	10,83
AD-1706923,1	81,37	21,19	106,79	11,31	103,06	13,83
AD-1706909,1	81,73	14,01	116,11	47,50	105,49	14,70
AD-1706811,1	81,88	17,25	92,52	16,10	101,66	13,54
AD-1708813,1	85,76	27,33	115,49	21,38	109,30	9,84
AD-1708748,1	87,90	14,15	86,02	8,62	100,81	2,57
AD-1706984,1	88,94	16,25	113,85	25,66	108,56	14,03
AD-1708697,1	89,52	10,09	120,53	38,28	113,90	9,54
AD-1706911,1	89,91	17,73	101,81	15,95	95,76	15,10
AD-1708709,1	90,74	14,16	100,10	17,53	107,72	14,67
AD-1706853,1	91,75	13,32	113,59	26,59	113,95	29,85

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1706926,1	96,63	6,03	95,17	15,95	103,87	30,98
AD-1706832,1	97,54	16,47	104,10	33,68	107,00	11,63
AD-1706987,1	98,29	12,34	95,69	20,12	98,30	10,47
AD-1706809,1	98,67	26,38	99,13	15,24	82,43	14,61
AD-1708700,1	99,27	21,13	106,72	9,99	96,03	19,58
AD-1706988,1	101,65	24,29	106,78	29,53	106,48	20,25
AD-1706914,1	101,79	11,21	90,48	4,14	100,55	13,62
AD-1706931,1	103,40	66,16	107,78	26,76	101,02	24,37
AD-1708683,1	104,06	8,55	125,73	42,10	107,19	5,34
AD-1711754,1	104,34	15,76	114,12	40,53	105,06	9,88
AD-1706836,1	106,36	12,55	100,96	22,23	103,19	32,20
AD-1708662,1	107,32	8,18	88,67	10,59	96,58	9,88
AD-1708759,1	107,49	28,12	89,51	14,33	101,64	19,99
AD-1708680,1	108,20	15,23	97,77	24,39	102,61	12,78
AD-1706874,1	109,21	20,84	100,69	38,85	100,93	14,52
AD-1706864,1	110,63	16,57	101,39	23,00	101,73	22,95
AD-1711753,1	111,19	14,58	93,59	17,39	110,58	13,90
AD-1706912,1	111,75	15,92	105,01	18,67	108,43	10,78

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708751,1	112,97	12,72	116,26	23,93	104,25	11,26
AD-1708721,1	114,27	20,90	100,77	14,87	104,56	12,44
AD-1708819,1	116,07	29,98	91,50	9,56	112,22	10,56
AD-1708698,1	117,55	77,59	94,05	14,37	72,00	40,57
AD-1706857,1	118,83	19,85	117,65	40,36	108,84	4,65
AD-1708704,1	119,12	34,40	128,50	32,16	109,76	22,57
AD-1706812,1	119,69	43,53	122,34	33,51	87,62	24,43
AD-1708719,1	122,89	21,25	107,22	23,83	99,76	9,98
AD-1708706,1	127,72	37,05	95,70	14,61	99,73	16,92
AD-1708764,1	131,45	28,75	107,92	18,70	105,12	19,46
AD-1708763,1	137,95	34,65	119,14	40,49	113,97	7,55
AD-1708711,1	175,32	14,43	126,75	39,55	116,98	7,84
AD-1707061,1	8,33	1,86	88,81	10,65	90,67	24,02
AD-1707058,1	9,98	1,11	94,75	9,86	101,20	14,48
AD-1707063,1	12,85	3,24	99,95	14,44	104,17	16,47
AD-1707050,1	13,92	2,38	93,91	11,33	98,57	8,81
AD-1707060,1	13,97	2,53	92,54	10,48	120,97	7,47
AD-1707075,1	16,10	2,42	99,13	4,47	111,23	16,36

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707017,1	17,50	2,11	99,33	5,23	109,99	17,00
AD-1708882,1	18,85	3,63	101,54	16,25	108,57	19,96
AD-1707086,1	19,02	2,90	101,81	13,51	110,60	8,16
AD-1707088,1	19,02	1,40	105,64	12,93	111,73	30,08
AD-1707087,1	19,19	2,03	105,11	7,90	115,78	14,42
AD-1707053,1	19,50	3,76	94,83	13,66	109,87	21,89
AD-1711760,1	20,00	1,81	88,73	4,33	110,48	5,26
AD-1711761,1	21,94	3,63	97,37	7,10	120,53	32,80
AD-1707051,1	22,12	1,59	105,96	10,05	112,06	12,44
AD-1707084,1	22,54	7,73	105,12	14,83	112,28	15,31
AD-1707085,1	22,65	1,28	97,83	9,25	123,86	10,32
AD-1707054,1	23,29	2,06	99,81	8,18	109,43	12,98
AD-1707052,1	23,59	2,74	94,34	13,80	111,93	13,23
AD-1707095,1	25,27	3,63	104,94	27,94	110,90	14,62
AD-1707092,1	25,31	6,58	92,76	19,70	101,56	14,57
AD-1711756,1	25,49	5,39	96,10	8,16	104,56	9,24
AD-1707062,1	25,58	5,66	92,16	4,07	117,28	15,75
AD-1707047,1	25,77	8,14	99,31	12,88	114,18	9,49

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707070,1	27,17	2,34	94,16	12,13	119,42	12,78
AD-1708899,1	27,37	5,49	100,65	3,32	111,69	14,24
AD-1708902,1	27,66	3,25	92,63	7,26	106,35	19,13
AD-1707098,1	28,90	9,71	92,87	12,33	96,92	27,94
AD-1707066,1	32,02	8,19	94,37	9,02	107,58	12,73
AD-1707083,1	34,19	13,45	97,84	13,54	126,24	32,35
AD-1707057,1	34,23	5,87	100,62	7,09	121,36	13,17
AD-1707059,1	34,79	4,28	108,93	6,94	125,08	3,39
AD-1707018,1	36,61	3,49	112,84	18,20	103,78	12,48
AD-1707067,1	37,21	9,85	101,33	2,41	109,01	6,56
AD-1711758,1	37,55	1,79	95,70	13,53	101,50	11,23
AD-1707082,1	39,65	9,15	98,31	8,81	107,83	11,35
AD-1707076,1	40,68	4,39	100,27	1,83	120,22	15,13
AD-1707048,1	41,96	8,19	104,43	20,77	100,43	17,11
AD-1707019,1	42,99	5,23	99,22	6,55	107,64	17,16
AD-1708890,1	43,91	18,14	100,48	14,09	98,26	19,93
AD-1707093,1	44,02	1,40	105,14	8,37	117,58	5,28
AD-1708911,1	44,15	7,91	95,63	15,64	108,40	21,86

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707105,1	44,17	8,08	110,35	11,53	115,89	15,69
AD-1707064,1	44,50	3,66	102,70	9,58	110,63	13,42
AD-1707074,1	44,84	9,51	101,54	7,85	104,90	13,69
AD-1707056,1	46,78	10,10	102,19	11,68	113,06	22,60
AD-1711762,1	49,02	6,03	97,20	2,29	107,59	3,47
AD-1707078,1	52,73	5,48	107,20	15,35	115,13	11,87
AD-1707030,1	53,66	6,53	111,11	14,02	113,90	15,90
AD-1707077,1	53,70	8,63	101,57	13,11	111,56	8,32
AD-1707065,1	53,74	1,99	108,29	8,35	122,33	12,73
AD-1707127,1	54,77	8,44	105,15	8,40	108,70	12,81
AD-1707094,1	57,47	8,53	108,23	12,77	105,37	10,86
AD-1707020,1	58,01	13,48	101,09	15,13	110,62	22,22
AD-1707021,1	58,79	18,20	124,68	43,20	100,48	22,35
AD-1707080,1	58,94	7,31	104,10	9,25	116,61	6,61
AD-1707126,1	59,59	9,32	96,42	13,31	109,61	12,60
AD-1708908,1	59,96	11,47	105,79	7,21	205,27	163,17
AD-1707125,1	60,35	4,53	103,79	11,65	116,67	11,23
AD-1708901,1	60,42	16,23	92,03	15,94	119,73	19,06

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1711755,1	60,73	5,54	97,60	4,64	113,80	6,04
AD-1707055,1	61,12	9,30	96,50	10,89	102,20	22,76
AD-1707014,1	61,49	4,18	99,29	8,04	109,12	13,68
AD-1707023,1	62,68	15,83	97,52	15,74	104,31	8,10
AD-1706991,1	64,23	11,46	88,71	9,37	95,92	12,46
AD-1707081,1	64,73	13,16	107,14	11,08	112,73	29,65
AD-1708872,1	66,53	19,46	88,90	9,68	112,87	12,88
AD-1707097,1	67,80	12,95	105,41	12,10	108,88	12,85
AD-1708907,1	69,34	5,34	111,02	6,94	103,77	12,88
AD-1707013,1	70,83	20,94	107,47	7,74	94,44	11,05
AD-1707015,1	71,33	23,32	105,50	8,59	106,57	16,42
AD-1708887,1	71,55	15,47	106,33	10,29	110,30	17,14
AD-1707129,1	71,65	20,96	103,58	6,43	91,33	26,27
AD-1708844,1	72,88	12,10	116,14	37,29	110,62	3,95
AD-1708856,1	73,95	18,67	103,53	5,03	80,24	39,02
AD-1708875,1	76,60	11,35	99,59	15,59	135,66	18,88
AD-1708889,1	79,17	11,66	110,70	17,57	120,98	7,68
AD-1707049,1	80,31	5,85	108,76	7,19	119,03	5,82

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1711763,1	84,78	21,20	99,75	14,69	113,14	14,33
AD-1707024,1	87,28	6,38	93,68	12,29	108,98	14,26
AD-1707022,1	87,29	14,92	98,16	14,55	102,07	11,52
AD-1707128,1	87,44	2,93	94,65	5,66	109,94	20,88
AD-1711759,1	88,12	18,24	106,57	14,25	111,09	6,10
AD-1707016,1	88,23	17,94	94,55	2,56	104,53	16,40
AD-1711757,1	88,63	12,42	95,80	12,28	122,43	7,14
AD-1708842,1	89,93	21,36	125,99	41,26	125,37	9,77
AD-1708849,1	91,50	19,06	116,08	31,45	79,83	13,17
AD-1706990,1	91,94	11,09	125,77	47,09	109,78	6,85
AD-1708921,1	112,06	22,19	112,08	21,18	113,33	20,65
AD-1707025,1	122,67	6,40	108,76	12,64	120,07	12,98
AD-1707152,1	13,98	2,96	115,15	23,84	101,84	9,78
AD-1708956,1	16,83	1,85	87,80	11,44	100,21	20,00
AD-1707143,1	17,33	4,80	104,40	35,77	110,39	5,62
AD-1707136,1	17,36	2,50	98,63	18,72	82,73	17,99
AD-1707146,1	20,98	3,84	108,41	18,98	107,36	8,80
AD-1707132,1	22,58	2,33	97,25	9,13	105,94	17,38

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707161,1	22,68	5,03	89,57	15,63	96,67	20,00
AD-1707170,1	23,62	2,34	95,73	12,86	95,31	5,70
AD-1707154,1	25,29	4,40	86,51	3,91	105,27	17,71
AD-1707144,1	26,58	6,16	94,66	17,37	101,45	9,43
AD-1707134,1	28,54	6,01	99,26	11,19	89,22	17,73
AD-1707159,1	28,79	5,65	107,12	15,73	105,46	10,57
AD-1707149,1	29,32	2,79	155,91	29,51	94,83	22,67
AD-1707137,1	29,64	2,96	105,39	14,31	104,18	20,24
AD-1708957,1	30,15	5,52	88,33	6,86	98,55	13,20
AD-1707160,1	32,76	3,02	88,95	7,30	116,76	17,01
AD-1711769,1	32,88	5,54	83,54	10,19	93,62	9,98
AD-1711767,1	33,68	3,93	92,83	21,12	106,68	6,50
AD-1711770,1	34,57	6,07	99,82	17,88	93,32	18,62
AD-1707169,1	36,98	4,18	110,99	33,26	105,09	14,13
AD-1707210,1	37,13	8,07	95,18	12,01	100,39	16,02
AD-1711765,1	37,53	15,27	100,34	14,43	100,63	30,48
AD-1707173,1	37,95	3,50	96,79	15,17	101,14	6,92
AD-1707162,1	38,24	3,82	116,22	44,16	107,92	20,94

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708974,1	38,68	2,37	109,51	33,43	100,84	3,83
AD-1707140,1	38,77	6,98	87,96	19,28	102,71	19,68
AD-1707145,1	38,82	7,25	82,00	14,95	112,74	34,49
AD-1708971,1	38,93	6,26	104,04	20,22	94,40	15,26
AD-1707166,1	39,32	7,06	101,96	7,66	98,75	7,43
AD-1707151,1	40,38	6,23	97,29	17,49	106,17	15,07
AD-1708963,1	40,88	2,50	118,93	18,80	108,47	11,31
AD-1707153,1	40,91	6,24	92,88	15,02	97,58	7,63
AD-1707157,1	44,06	14,33	97,51	12,37	98,71	6,68
AD-1707158,1	44,79	7,72	99,01	16,41	111,74	9,29
AD-1708990,1	46,04	5,68	96,56	15,31	110,10	7,50
AD-1707197,1	46,35	4,78	99,28	9,06	103,29	2,99
AD-1707168,1	46,52	7,25	114,85	40,01	121,67	21,33
AD-1707164,1	46,52	4,87	107,61	4,25	105,06	9,80
AD-1707142,1	48,03	9,69	88,73	20,26	97,14	19,70
AD-1707147,1	48,39	9,65	102,36	10,85	106,88	15,92
AD-1707133,1	48,55	7,85	90,89	12,15	94,27	15,48
AD-1707156,1	50,21	9,50	87,48	10,24	100,76	13,47

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707150,1	50,56	5,47	128,77	29,09	106,27	11,80
AD-1711768,1	51,31	6,81	94,55	5,18	86,83	16,67
AD-1707177,1	52,17	7,40	97,31	19,25	93,24	6,70
AD-1707176,1	52,38	5,97	103,31	15,62	123,43	31,50
AD-1707209,1	54,24	10,92	90,52	15,49	93,77	7,34
AD-1707135,1	55,06	6,19	97,90	12,98	95,86	18,67
AD-1707201,1	56,43	9,50	141,33	27,95	111,61	7,09
AD-1707141,1	56,83	21,84	106,75	16,22	96,91	17,42
AD-1707139,1	56,98	2,61	108,61	19,57	96,36	9,51
AD-1707163,1	57,43	9,97	102,98	6,88	110,92	8,77
AD-1707211,1	58,08	16,77	100,46	12,93	89,06	15,85
AD-1707171,1	59,68	7,29	88,87	10,18	96,17	14,09
AD-1711764,1	61,91	4,80	88,61	13,52	94,06	7,03
AD-1709201,1	62,48	5,31	83,62	13,75	89,35	9,59
AD-1707167,1	64,49	6,21	88,47	6,99	93,88	9,17
AD-1707155,1	64,64	13,86	107,37	28,96	106,86	12,33
AD-1707202,1	65,35	7,10	95,62	18,04	98,52	13,35
AD-1707203,1	66,47	8,06	105,42	26,74	102,48	8,85

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1708977,1	67,97	6,89	111,17	12,98	112,14	9,94
AD-1707178,1	68,77	23,43	115,97	35,56	85,13	14,23
AD-1707200,1	69,32	10,45	105,72	23,83	104,89	7,43
AD-1707138,1	74,31	12,00	107,37	12,17	108,82	8,30
AD-1707207,1	76,91	13,93	119,04	36,69	105,00	9,19
AD-1707190,1	77,90	11,71	92,83	14,82	93,57	9,45
AD-1708984,1	78,01	8,72	95,54	14,71	103,87	15,45
AD-1707148,1	78,60	9,21	105,45	9,27	106,10	20,83
AD-1707172,1	79,74	8,47	106,69	11,16	99,53	16,18
AD-1708986,1	80,65	10,97	121,14	24,43	108,29	8,71
AD-1707165,1	82,20	12,26	128,70	34,94	101,82	15,99
AD-1708962,1	84,11	7,41	91,81	13,52	81,71	30,08
AD-1707204,1	84,21	9,53	104,10	25,70	98,83	16,90
AD-1711772,1	84,59	8,95	91,65	21,63	102,48	22,65
AD-1711766,1	87,33	12,72	93,37	15,24	109,16	2,18
AD-1709022,1	87,35	12,09	89,48	15,28	102,93	16,68
AD-1709028,1	88,42	9,93	93,89	24,08	104,19	7,73
AD-1707179,1	89,17	13,08	100,09	8,41	105,13	8,34

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707205,1	92,52	12,36	108,95	4,96	112,68	11,95
AD-1707180,1	93,48	21,70	98,26	9,31	105,78	14,35
AD-1707174,1	93,87	10,14	95,00	16,23	109,95	15,51
AD-1707208,1	94,27	14,12	117,41	38,11	110,38	9,20
AD-1708976,1	94,71	18,83	101,36	7,68	107,96	12,07
AD-1709021,1	97,52	17,75	92,57	13,43	99,20	6,38
AD-1707189,1	99,48	6,62	96,95	9,64	97,68	11,39
AD-1707206,1	100,82	16,60	96,42	11,21	106,77	24,93
AD-1711771,1	104,52	3,03	88,98	15,82	102,81	12,47
AD-1709026,1	116,40	6,19	101,82	20,63	112,17	12,49
AD-1707182,1	118,95	22,62	116,54	37,28	114,08	5,65
AD-1709009,1	119,75	15,80	122,88	22,76	108,96	16,73
AD-1709032,1	10,65	1,46	72,91	9,78	87,30	6,27
AD-1709044,1	10,97	0,72	93,48	14,31	112,97	13,33
AD-1707224,1	12,74	2,75	71,54	13,48	91,74	19,65
AD-1707306,1	13,25	1,84	78,47	12,33	103,70	13,65
AD-1707225,1	13,42	2,08	75,80	6,57	107,46	18,05
AD-1707223,1	13,58	4,79	79,36	12,93	108,17	24,63

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707305,1	13,79	0,84	97,69	13,40	103,89	16,61
AD-1711773,1	13,84	1,32	90,16	16,57	134,96	30,18
AD-1707214,1	14,01	4,99	80,78	9,25	102,66	21,99
AD-1709038,1	14,03	1,38	100,99	17,22	138,67	38,28
AD-1707317,1	14,12	1,62	84,03	15,86	107,44	6,76
AD-1707216,1	14,52	2,86	86,31	10,19	85,93	0,00
AD-1707318,1	14,74	1,94	69,40	5,08	127,81	35,42
AD-1707304,1	15,23	2,90	97,01	7,85	152,32	32,19
AD-1707313,1	15,77	3,15	80,19	14,57	98,62	21,63
AD-1707221,1	16,00	2,73	83,56	12,11	104,63	25,69
AD-1707213,1	17,50	1,12	91,79	13,61	110,12	14,97
AD-1707218,1	18,01	2,72	95,39	8,58	137,53	31,38
AD-1709130,1	18,28	2,33	73,33	9,92	95,68	6,54
AD-1711774,1	18,77	16,50	98,28	26,33	146,32	49,75
AD-1707303,1	18,77	2,61	86,31	8,27	118,33	22,15
AD-1707290,1	19,51	2,26	97,82	7,63	114,46	14,53
AD-1709034,1	19,87	8,67	95,49	13,97	134,79	30,19
AD-1707289,1	21,00	5,23	94,06	5,36	111,31	11,21

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707280,1	21,21	2,95	86,67	9,47	96,46	8,51
AD-1707212,1	22,71	3,39	94,41	5,67	120,86	31,47
AD-1707288,1	22,72	4,43	93,00	14,56	113,10	14,44
AD-1707291,1	22,84	3,29	105,07	22,57	105,16	16,77
AD-1707314,1	23,13	3,99	98,59	23,48	106,37	23,07
AD-1707308,1	23,74	4,68	95,43	13,97	113,65	28,74
AD-1707217,1	25,94	18,18	80,34	11,48	105,73	13,57
AD-1707287,1	25,99	6,84	92,78	9,70	108,94	18,00
AD-1707299,1	26,27	3,08	97,87	5,04	123,11	10,32
AD-1707292,1	27,32	2,25	99,62	13,65	103,35	36,19
AD-1709124,1	27,62	2,53	93,80	21,22	117,31	37,59
AD-1707312,1	28,79	3,24	101,19	13,56	125,78	26,36
AD-1707311,1	29,58	5,31	102,79	19,49	108,80	18,25
AD-1707231,1	29,70	3,41	110,87	12,10	122,78	6,80
AD-1707315,1	29,82	4,37	94,22	15,09	117,40	27,65
AD-1709041,1	30,64	5,89	112,79	34,30	123,67	39,64
AD-1709090,1	30,91	4,76	96,67	16,65	106,46	17,17
AD-1707337,1	31,57	5,82	93,58	16,80	108,70	17,59

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707281,1	33,35	3,66	101,45	3,78	107,40	22,02
AD-1707284,1	33,41	3,61	98,04	21,19	117,03	25,08
AD-1707310,1	35,62	1,48	118,56	40,26	107,58	17,75
AD-1709102,1	35,85	4,29	107,66	21,90	124,11	45,38
AD-1707307,1	35,88	8,73	96,17	12,20	109,75	10,94
AD-1707226,1	36,27	4,27	107,71	10,16	111,11	11,64
AD-1707302,1	36,97	7,05	91,71	19,52	113,79	16,00
AD-1709126,1	37,18	7,60	101,43	19,25	124,72	16,78
AD-1707228,1	38,56	18,34	98,73	17,99	112,83	33,73
AD-1707278,1	41,71	3,76	106,79	12,12	120,88	13,90
AD-1709104,1	42,57	6,08	98,63	15,39	107,51	18,98
AD-1707227,1	43,56	5,85	105,34	7,24	106,96	21,11
AD-1707279,1	43,64	6,62	95,09	24,45	98,32	22,69
AD-1709122,1	45,93	9,47	121,35	21,87	110,30	15,15
AD-1709052,1	48,00	6,56	104,18	17,40	141,43	55,52
AD-1707286,1	49,25	9,69	96,94	11,77	107,88	8,01
AD-1707232,1	49,71	4,79	103,13	6,35	101,42	20,85
AD-1707239,1	51,17	9,25	94,08	19,53	111,03	12,43

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1709100,1	51,61	16,14	106,55	9,21	138,74	28,67
AD-1707293,1	52,59	13,82	118,95	30,71	102,52	20,23
AD-1707338,1	52,76	8,61	101,81	10,45	115,79	26,48
AD-1707283,1	53,75	5,20	120,04	14,87	136,81	54,63
AD-1707285,1	54,11	6,28	108,86	7,48	113,13	12,98
AD-1707301,1	55,03	8,84	90,63	17,10	107,24	27,55
AD-1707309,1	56,19	6,30	97,08	9,15	105,76	21,42
AD-1707240,1	58,92	8,28	96,05	10,01	93,42	16,45
AD-1707316,1	59,31	17,56	109,46	32,98	157,17	69,02
AD-1707277,1	60,63	17,08	100,69	11,68	115,49	9,64
AD-1709106,1	61,42	6,05	98,37	14,84	129,70	28,96
AD-1709120,1	62,12	11,73	96,87	22,29	120,52	32,78
AD-1707276,1	62,36	7,14	101,51	20,17	100,78	19,23
AD-1709148,1	62,57	15,47	94,00	3,55	95,21	2,66
AD-1707275,1	62,62	6,51	93,58	14,35	99,46	19,67
AD-1709111,1	63,90	15,14	95,56	9,44	120,37	39,53
AD-1709097,1	69,40	7,55	103,39	27,37	128,13	10,58
AD-1707282,1	69,63	7,45	99,24	17,79	124,74	38,28

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707234,1	70,71	9,87	114,33	37,40	110,04	19,59
AD-1707230,1	74,46	12,47	95,56	8,67	115,51	17,32
AD-1709098,1	79,18	4,31	104,27	10,48	116,87	26,13
AD-1707241,1	79,49	9,37	111,57	20,66	120,03	23,30
AD-1707236,1	85,92	13,55	109,82	23,40	131,32	45,71
AD-1709128,1	86,19	11,09	117,37	14,30	114,43	20,56
AD-1707242,1	87,51	6,96	97,20	14,18	110,78	22,01
AD-1707233,1	91,33	10,63	105,56	19,90	95,12	23,29
AD-1707237,1	91,92	10,46	106,06	19,52	113,76	36,13
AD-1707229,1	92,04	4,24	101,96	21,38	130,00	26,36
AD-1709056,1	94,72	20,30	109,17	32,34	119,96	16,65
AD-1709031,1	107,23	18,65	105,11	9,56	115,47	29,46
AD-1707636,1	10,58	3,09	73,37	13,26	101,03	16,01
AD-1711779,1	12,37	2,63	71,60	15,39	110,73	23,21
AD-1707639,1	14,43	3,04	76,92	14,30	99,84	12,54
AD-1707641,1	14,56	1,31	72,69	13,14	87,79	19,99
AD-1707640,1	15,36	5,50	73,67	8,05	84,94	24,69
AD-1707638,1	15,84	2,03	74,50	10,42	102,75	14,50

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707637,1	16,00	1,31	84,11	20,33	120,69	21,72
AD-1707340,1	18,02	4,57	71,49	7,53	86,85	11,99
AD-1707632,1	19,56	3,37	101,07	23,16	99,62	10,24
AD-1711775,1	20,20	2,65	91,97	18,77	103,33	4,55
AD-1707339,1	21,62	5,49	91,29	16,30	107,99	14,63
AD-1707634,1	23,26	5,19	94,39	10,58	110,43	6,43
AD-1709151,1	24,09	2,26	95,46	13,85	85,84	17,45
AD-1709442,1	24,19	1,70	99,99	21,91	106,91	7,38
AD-1707630,1	24,82	2,27	82,71	18,99	100,07	9,51
AD-1709310,1	25,64	4,25	113,85	44,32	117,47	5,21
AD-1707605,1	25,97	3,89	94,46	16,93	109,86	6,59
AD-1709372,1	27,94	2,72	115,20	28,81	94,89	9,83
AD-1707631,1	28,93	4,48	100,66	29,44	98,29	12,45
AD-1711776,1	29,75	7,50	96,97	16,01	79,21	26,10
AD-1707633,1	30,49	6,28	103,63	27,18	99,15	10,39
AD-1709301,1	31,17	2,49	100,61	18,34	106,10	9,33
AD-1707466,1	33,17	3,58	80,17	10,16	91,78	17,83
AD-1709410,1	33,26	11,51	109,37	45,97	89,98	28,25

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707629,1	34,41	10,14	100,46	13,51	108,44	26,17
AD-1707388,1	34,54	7,23	95,22	14,50	102,57	10,06
AD-1707341,1	35,41	11,95	89,30	5,48	100,63	9,92
AD-1707472,1	36,07	7,86	79,99	12,62	97,28	14,58
AD-1707470,1	37,22	3,26	80,96	13,21	106,70	7,03
AD-1709300,1	37,80	2,04	133,54	24,47	107,60	9,91
AD-1707606,1	37,97	8,54	103,68	30,81	99,47	10,48
AD-1709434,1	38,13	5,93	93,06	10,01	92,27	6,32
AD-1707479,1	38,62	3,53	100,45	19,44	104,42	10,85
AD-1707474,1	40,76	12,33	91,91	7,21	92,10	6,30
AD-1707478,1	40,81	7,35	92,42	19,60	92,52	18,25
AD-1709433,1	40,81	2,17	93,17	12,95	107,44	15,95
AD-1707342,1	41,92	3,25	95,88	23,23	99,12	7,85
AD-1707481,1	43,58	6,80	82,30	6,97	84,65	18,42
AD-1707577,1	43,88	4,91	85,72	6,14	95,04	14,26
AD-1707556,1	44,01	5,20	101,93	28,43	101,74	10,99
AD-1711777,1	45,14	11,21	114,45	10,62	96,73	20,52
AD-1709443,1	45,22	0,83	100,07	11,26	97,92	7,67

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707486,1	45,51	9,49	100,63	5,39	100,14	11,85
AD-1707628,1	46,62	6,73	113,39	21,12	93,74	13,75
AD-1707480,1	46,88	6,69	102,09	18,77	110,14	13,44
AD-1709411,1	47,31	13,14	87,52	8,56	91,88	24,45
AD-1711778,1	48,28	11,80	111,20	13,56	94,81	18,75
AD-1709237,1	48,28	6,38	94,22	8,15	96,80	12,70
AD-1707483,1	48,39	4,85	99,57	17,10	94,96	21,55
AD-1709304,1	50,75	12,20	99,78	16,16	92,66	11,59
AD-1707578,1	51,22	9,70	105,42	11,28	98,33	5,94
AD-1707626,1	51,23	8,00	93,89	16,64	107,20	11,75
AD-1707553,1	51,76	10,35	97,28	9,61	95,98	19,82
AD-1709317,1	53,03	12,07	95,68	17,98	106,76	17,19
AD-1707627,1	53,41	17,00	90,59	17,84	98,25	18,90
AD-1709429,1	53,84	4,92	98,91	15,37	103,18	17,21
AD-1707469,1	54,22	8,62	96,86	15,86	105,03	6,45
AD-1707555,1	54,36	14,24	95,46	9,45	101,46	22,99
AD-1709502,1	54,67	11,47	97,24	11,50	96,65	11,03
AD-1707467,1	55,71	8,17	105,11	18,31	108,78	10,76

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707473,1	57,10	9,09	85,76	12,49	101,37	17,12
AD-1707557,1	58,60	9,88	96,92	24,28	97,24	15,17
AD-1707625,1	59,10	4,85	107,25	29,88	114,62	8,75
AD-1707482,1	59,61	7,43	105,12	9,08	107,28	12,66
AD-1707471,1	60,25	8,69	115,63	30,61	110,02	25,57
AD-1707468,1	60,62	11,06	98,79	8,96	98,07	21,08
AD-1709307,1	60,77	11,96	104,13	18,31	99,16	16,21
AD-1707416,1	62,39	10,60	106,20	29,09	108,74	6,92
AD-1707476,1	62,69	6,78	98,18	21,33	114,57	25,32
AD-1707477,1	63,06	14,52	106,74	20,36	106,68	14,21
AD-1707475,1	65,11	5,23	98,37	14,42	105,46	7,86
AD-1709254,1	66,79	23,87	101,35	11,41	89,71	18,70
AD-1707390,1	67,23	7,60	100,09	13,09	95,79	8,38
AD-1709298,1	68,03	10,97	96,34	17,17	108,50	15,76
AD-1709390,1	68,34	8,57	105,65	25,15	99,82	10,51
AD-1707484,1	69,92	9,74	97,85	20,58	99,48	13,58
AD-1709314,1	72,02	3,76	122,26	28,02	109,58	16,56
AD-1709431,1	73,69	13,99	115,10	20,10	103,94	18,67

	10 nM		1 nM		0,1 nM	
Nombre dúplex	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**	**% promedio de mensaje restante**	**STDEV**
AD-1707554,1	74,14	16,74	103,41	15,16	99,75	11,58
AD-1707412,1	78,12	15,95	135,10	34,55	107,09	20,15
AD-1707624,1	81,73	10,74	121,46	18,90	111,10	15,87
AD-1707623,1	84,10	14,14	117,90	34,70	101,07	11,24
AD-1707485,1	85,82	5,18	96,24	6,20	108,58	7,26
AD-1707418,1	89,78	16,64	90,19	15,94	96,15	12,68
AD-1709315,1	92,79	10,37	93,51	7,08	103,41	13,56
AD-1707411,1	95,22	14,65	90,23	10,17	99,59	20,10
AD-1709239,1	95,51	10,13	94,42	8,85	94,47	10,55
AD-1707415,1	96,35	27,83	87,14	14,90	101,20	19,14
AD-1709253,1	99,77	27,82	101,30	20,97	100,35	31,79
AD-1707417,1	104,79	17,20	115,55	22,60	107,73	8,99

Tabla 21B. Cribado de dosis única de agentes de ARNbc dirigidos a INHBE en células PHH (% promedio de ARNm restante).

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1708473	3,84	1,35	4,83	0,78	11,90	5,80	9,05	2,26	7,91	2,05	20,30	4,14	26,88	9,48
AD-1707061	4,14	0,80	7,73	1,54	10,01	4,27	5,05	2,70	9,15	1,74	19,29	6,44	22,54	5,46
AD-1708478	4,21	0,86	8,74	1,95	12,12	2,57	15,32	3,35	15,49	4,78	32,44	12,86	47,21	3,08
AD-1706584	6,01	1,00	12,11	2,32	20,47	1,86	15,62	6,96	12,92	3,51	31,81	9,56	39,52	13,24
AD-1707306	5,41	0,99	8,64	1,68	15,40	3,91	14,67	4,08	12,03	5,26	31,22	4,85	29,94	12,32
AD-1711744	7,34	0,93	22,17	1,93	24,84	6,82	16,09	6,18	18,31	7,16	46,93	10,77	21,15	6,60
AD-1707639	7,39	0,40	15,74	1,72	25,11	1,15	20,36	7,67	22,33	6,58	33,27	5,33	35,71	13,43
AD-1707641	6,30	1,05	11,48	0,98	13,72	2,64	14,35	5,72	16,48	6,07	27,41	4,58	37,17	12,82
AD-1707640	14,25	5,27	9,89	2,61	11,62	2,53	19,98	9,23	9,86	1,84	29,19	8,23	46,42	16,24

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706583	9,59	2,03	11,01	2,55	33,23	7,79	32,08	9,27	34,18	1,07	44,93	7,59	47,65	14,84
AD-1708956	8,29	1,74	7,69	1,78	20,17	2,12	27,77	10,81	21,34	8,65	51,13	12,95	62,63	10,70
AD-1706591	17,87	2,33	21,38	2,89	33,74	2,09	35,01	8,34	43,04	5,73	55,08	8,42	49,40	1,88
AD-1706593	16,39	2,72	21,56	5,13	38,39	4,68	38,38	2,01	40,78	12,66	67,80	3,57	57,75	2,38
AD-1707136	9,73	2,61	12,76	1,74	18,58	4,48	21,70	6,52	26,72	8,13	49,51	9,16	62,04	21,31
AD-1706587	19,27	2,95	29,03	3,31	42,92	2,35	37,95	9,76	48,29	7,11	63,48	11,56	91,09	9,80
AD-1706547	9,05	1,63	19,91	2,05	26,11	6,44	44,96	7,86	39,42	6,77	60,57	6,79	51,76	15,33
AD-1708399	16,90	6,46	26,04	3,67	32,84	8,56	27,69	8,64	31,00	7,18	40,88	11,44	65,34	24,97
AD-1707340	12,13	0,79	18,29	2,31	35,44	5,97	51,01	14,05	57,39	11,96	66,47	11,16	81,96	6,06

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706662	10,58	2,12	14,50	1,46	21,49	2,39	38,97	3,56	46,03	9,20	51,78	16,38	75,97	5,93
AD-1709130	20,00	2,26	22,86	3,41	35,13	5,88	33,52	8,58	31,04	5,07	48,54	15,67	85,19	20,45
AD-1708882	14,97	1,54	17,39	3,37	41,21	1,66	33,36	6,74	51,38	5,73	43,23	14,27	93,31	10,28
AD-1707087	10,79	2,18	20,93	4,44	27,23	4,01	33,09	7,91	45,27	4,15	61,83	8,84	92,73	15,04
AD-1707632	14,96	3,95	27,48	2,83	34,46	5,77	60,90	17,76	45,59	14,85	62,59	2,82	83,12	21,68
AD-1709034	14,35	3,38	23,39	2,66	32,18	8,41	42,08	9,32	44,37	7,57	72,83	4,37	92,28	2,99
AD-1706761	9,18	3,40	17,68	4,49	23,93	4,88	34,19	6,86	41,28	7,96	54,90	3,62	86,71	21,91
AD-1711775	29,82	4,53	38,15	3,94	51,68	4,29	76,87	14,21	89,53	9,82	94,63	6,00	124,76	12,67
AD-1706758	29,57	6,34	33,96	2,09	53,10	9,12	59,66	3,42	65,91	9,15	65,69	12,66	105,66	22,32

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1707339	28,32	2,83	31,07	1,55	52,58	4,24	59,15	8,31	73,87	2,72	86,02	5,27	100,65	6,19
AD-1708368	24,61	5,44	37,31	3,95	60,77	6,60	79,25	15,90	67,90	12,41	90,06	6,70	131,88	7,90
AD-1706762	11,26	2,98	25,09	2,72	35,72	3,49	46,85	13,20	50,92	17,34	84,37	11,82	94,03	4,93
AD-1707291	8,89	0,54	16,30	2,83	28,25	7,47	42,60	7,79	37,31	5,08	68,87	7,93	72,32	15,94
AD-1707314	20,85	2,68	25,87	2,99	42,31	12,16	56,47	12,93	42,72	5,67	66,58	13,04	88,09	1,99
AD-1706640	16,91	3,11	36,66	3,88	40,86	10,18	28,39	6,96	46,43	6,76	78,03	17,64	133,63	32,82
AD-1707054	14,13	2,53	22,61	2,39	34,17	3,97	55,10	7,84	59,59	7,96	87,74	3,87	119,92	16,53
AD-1706641	24,33	3,32	32,23	5,92	45,48	8,35	61,06	5,81	66,77	17,98	83,39	19,40	107,19	7,61
AD-1707308	15,25	2,92	27,67	2,72	36,27	7,33	51,25	8,34	43,23	11,57	88,07	18,70	103,21	9,29

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1709151	32,08	6,47	44,97	9,45	50,34	12,76	90,75	8,27	82,92	14,60	115,33	3,62	122,19	13,92
AD-1706656	8,91	1,04	21,35	4,03	31,89	3,90	43,20	8,76	58,20	16,02	89,89	23,74	118,47	20,90
AD-1706651	17,38	2,79	24,64	1,52	39,31	3,47	37,87	6,88	49,12	7,91	96,91	9,76	93,62	13,63
AD-1711756	20,57	4,05	23,96	2,75	36,33	11,33	72,94	13,08	54,99	8,99	85,20	23,87	99,26	9,01
AD-1707605	35,03	2,49	46,37	9,61	55,57	13,31	83,69	7,72	96,68	15,17	95,74	27,12	110,00	19,41
AD-1707287	27,61	1,70	32,48	1,14	47,24	9,39	73,48	6,92	70,18	9,33	93,02	11,38	110,85	27,51
AD-1708766	19,22	3,37	24,71	4,87	34,20	7,62	60,19	7,39	69,81	13,98	92,36	11,05	125,22	12,99
AD-1706644	18,94	2,78	25,14	3,46	49,00	1,82	68,06	11,84	83,45	4,42	87,08	12,23	127,39	7,76
AD-1706590	24,14	4,90	34,95	3,80	53,60	6,42	78,09	12,28	113,12	26,95	114,41	16,33	135,34	15,94

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1708407	24,10	7,20	30,72	4,39	43,60	6,30	74,49	11,38	70,25	8,69	90,22	13,32	105,77	8,20
AD-1707292	24,48	4,27	34,78	2,52	45,46	9,22	72,04	12,03	58,89	13,58	86,65	5,87	86,26	19,87
AD-1708899	17,77	2,91	21,87	1,95	26,43	7,65	68,65	14,69	99,52	14,24	94,06	11,30	111,70	15,07
AD-1706674	20,19	2,23	26,54	1,38	47,96	2,84	70,03	6,72	69,05	8,66	102,69	11,08	104,89	21,93
AD-1707631	20,66	2,86	19,79	4,30	32,43	5,70	61,81	11,29	71,35	13,55	93,00	11,79	126,82	9,10
AD-1706759	18,55	2,17	26,28	2,28	40,19	5,23	63,77	4,79	77,91	12,04	97,13	8,57	111,16	27,11
AD-1711747	11,52	4,71	17,00	2,82	33,59	6,89	55,08	11,20	85,92	27,07	98,80	9,94	133,36	9,56
AD-1707149	15,95	3,01	28,26	5,99	40,68	5,31	57,51	12,07	83,78	12,31	102,28	8,63	121,17	7,59
AD-1708251	31,99	5,46	30,05	3,30	44,02	7,05	65,77	7,52	59,12	18,47	100,89	12,16	103,22	24,69

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1711776	38,30	15,35	48,19	5,85	63,98	12,66	90,37	9,23	85,76	14,78	97,44	13,61	110,66	12,48
AD-1707315	22,73	2,34	24,01	5,64	46,41	5,45	84,80	11,81	72,86	8,03	102,13	20,54	110,56	7,38
AD-1706750	18,16	1,56	20,63	4,42	29,43	10,64	40,85	4,80	55,55	5,48	105,85	15,64	117,08	19,52
AD-1706799	31,99	6,20	33,80	5,58	46,45	8,79	90,17	12,69	101,66	26,60	111,12	20,30	133,05	18,74
AD-1708485	13,61	3,64	23,72	2,33	52,65	11,16	73,70	2,25	77,15	6,87	103,41	11,13	127,34	12,36
AD-1707633	23,63	5,15	28,24	4,65	36,48	6,12	75,57	11,01	110,02	45,47	112,62	17,17	128,91	16,41
AD-1709090	20,30	2,87	24,48	3,75	37,02	8,76	77,61	7,95	99,11	14,22	114,49	22,90	117,89	14,16
AD-1707466	63,36	14,56	61,06	10,24	79,45	2,15	92,63	22,18	85,04	23,68	98,11	26,25	92,94	9,69
AD-1711767	24,16	3,71	28,27	4,36	42,24	10,42	60,63	4,45	72,25	7,49	96,33	15,95	122,97	18,33

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1707388	61,29	14,42	59,32	8,57	69,95	15,09	95,33	7,44	105,65	6,00	113,84	11,51	128,35	23,12
AD-1711770	18,87	3,61	20,46	5,47	32,18	8,80	57,75	16,97	61,76	7,82	104,71	7,77	122,13	13,61
AD-1706748	24,20	6,04	35,62	6,64	50,19	11,08	78,53	12,43	88,65	8,77	105,57	16,18	128,56	25,42
AD-1707307	26,97	4,34	35,22	4,99	63,75	9,28	59,79	4,39	75,85	8,88	101,29	7,21	120,76	17,30
AD-1707302	20,32	7,78	29,18	5,74	45,72	7,23	63,84	7,84	76,67	4,98	112,01	4,31	136,13	16,48
AD-1709126	27,45	10,18	32,34	4,21	57,05	10,57	53,83	6,16	49,10	5,95	88,09	16,28	112,27	11,26
AD-1711765	17,66	4,49	22,90	2,22	28,06	8,93	40,32	5,52	60,56	12,85	94,87	19,12	99,62	14,72
AD-1707140	14,92	5,79	15,70	5,48	29,72	5,60	45,36	2,81	60,43	8,25	51,92	22,84	106,75	10,76
AD-1706751	19,74	4,12	19,51	8,94	51,31	13,73	31,89	5,76	61,33	16,59	86,50	16,71	119,06	17,21

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706930	18,10	6,15	17,27	4,50	29,73	6,81	44,91	14,50	53,16	2,39	92,88	11,31	94,54	12,43
AD-1708564	33,34	10,11	34,73	8,99	65,01	8,10	68,81	10,42	82,59	24,87	107,17	6,26	105,04	13,30
AD-1706746	28,39	9,86	38,43	9,94	65,72	12,30	56,28	12,49	81,09	8,55	106,87	14,96	91,27	18,95
AD-1706863	21,83	8,44	29,55	2,92	39,21	8,12	64,73	12,20	61,97	17,33	61,21	5,92	91,41	19,42
AD-1706933	19,52	6,57	24,12	4,64	36,58	13,09	52,18	9,14	60,25	8,05	76,05	5,15	89,07	34,13
AD-1706650	8,22	2,78	9,86	1,53	18,29	4,10	18,41	2,70	31,54	9,06	47,21	2,59	82,80	6,30
AD-1706645	9,54	2,94	13,04	1,86	19,68	5,15	23,19	1,25	31,74	9,21	58,68	3,98	75,47	14,03
AD-1706763	8,78	2,73	10,89	2,20	18,03	2,25	24,39	5,06	32,66	2,25	57,89	9,13	83,09	3,30
AD-1706642	10,21	2,41	14,73	4,43	29,08	10,15	26,47	6,44	44,93	12,38	65,76	1,34	80,97	14,28

	Transfección de hepatocitos humanos primarios						Absorción libre de hepatocitos humanos primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706749	10,78	3,21	18,58	2,61	29,08	1,90	40,07	4,58	45,28	6,05	78,38	3,11	70,35	25,84
AD-1709044	12,38	3,44	19,35	3,08	27,49	7,29	39,88	7,52	48,75	6,09	70,84	5,85	82,43	6,36
AD-1707063	6,22	2,57	4,60	1,96	11,68	3,24	12,46	0,47	15,19	1,73	42,37	9,63	53,30	26,27
AD-1706666	11,63	2,89	10,71	2,18	16,80	4,52	21,12	6,46	28,56	5,28	45,18	3,28	27,94	3,80
AD-1707305	10,26	4,05	7,94	3,22	10,70	3,10	15,00	2,72	19,14	2,01	52,56	17,22	58,51	0,00
AD-1707060	8,16	3,68	9,02	2,54	18,61	4,71	29,10	5,61	37,29	2,54	51,66	11,49	43,46	16,10
AD-1707318	8,67	3,65	8,96	1,42	16,04	5,89	25,62	2,76	29,27	3,58	47,38	12,44	57,54	2,19
AD-1707290	18,38	5,04	17,99	3,06	32,26	7,70	46,85	2,48	56,51	9,06	67,51	11,70	82,20	11,04
AD-1711760	10,18	3,91	15,74	2,67	25,12	9,22	40,81	3,41	42,21	6,96	65,57	7,30	50,87	7,17

Tabla 21C. Cribado de dosis única de agentes de ARNbc dirigidos a INHBE en células PCH (% promedio de ARNm restante).

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1708473	7,47	2,74	32,98	4,49	38,46	5,22	5,83	1,24	7,90	0,68	13,73	3,81	36,44	9,10
AD-1707061	5,91	1,59	25,97	2,80	37,95	4,74	4,93	1,33	6,19	1,17	12,75	1,19	24,67	3,29
AD-1708478	10,87	1,82	34,31	4,82	44,21	8,99	8,33	1,99	9,75	1,98	12,20	3,03	22,11	6,43
AD-1706584	13,05	2,93	32,59	4,71	35,84	5,03	8,45	2,09	11,65	2,82	17,02	1,74	33,73	6,39
AD-1707306	9,51	0,94	34,07	4,86	43,92	7,44	11,65	1,92	8,48	1,71	14,04	3,13	39,14	5,62
AD-1711744	18,10	4,00	42,42	4,03	53,93	8,59	8,55	2,85	10,68	2,12	13,50	4,06	38,67	0,25
AD-1707639	18,01	2,14	45,23	3,14	57,21	6,84	16,87	2,63	13,75	2,87	20,90	6,68	37,20	1,37
AD-1707641	14,45	1,14	36,97	4,67	53,00	3,54	11,06	1,98	12,53	1,52	24,21	4,94	41,21	5,67

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1707640	20,53	3,28	37,16	9,19	62,35	9,81	15,05	3,30	20,19	1,59	24,58	4,89	25,42	2,79
AD-1706583	14,48	3,67	47,86	4,86	61,48	8,01	10,32	3,93	15,82	6,07	18,61	4,66	48,58	11,62
AD-1708956	11,09	2,08	35,23	5,58	50,07	7,79	9,32	0,27	11,90	2,85	24,94	5,33	45,15	8,24
AD-1706591	19,64	2,79	56,40	7,78	62,31	6,78	9,18	1,92	15,12	0,82	25,21	7,00	62,16	9,52
AD-1706593	18,22	3,15	50,39	3,94	50,47	8,38	9,42	2,42	11,27	2,59	23,69	6,94	50,88	10,01
AD-1707136	10,23	2,58	27,34	6,99	46,91	8,54	9,04	1,81	8,49	1,70	21,51	2,16	42,87	4,46
AD-1706587	23,87	3,81	46,95	8,49	62,57	11,27	14,48	2,31	15,69	2,72	25,82	4,63	47,27	5,35
AD-1706547	29,86	3,63	53,87	10,28	66,80	3,64	23,99	4,15	26,80	8,35	46,70	7,85	64,97	16,25
AD-1708399	24,39	4,14	56,93	4,99	62,91	13,62	12,07	3,35	13,83	4,69	26,04	4,79	66,91	13,04

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1707340	39,28	4,82	64,21	4,81	79,59	4,44	29,23	6,08	32,92	12,21	38,14	5,42	71,22	22,52
AD-1706662	14,59	0,79	39,23	10,93	58,74	14,45	16,76	3,53	14,74	1,00	30,41	4,29	60,37	3,75
AD-1709130	16,24	2,78	52,70	10,74	65,15	10,76	17,57	3,03	18,14	2,88	27,68	4,76	65,67	7,63
AD-1708882	16,97	1,09	45,63	12,78	77,02	4,42	11,89	0,90	12,60	2,44	27,58	2,96	58,25	5,90
AD-1707087	18,19	1,93	38,32	10,98	74,09	4,20	17,93	3,41	18,11	2,79	37,96	5,53	69,05	2,24
AD-1707632	25,08	3,09	40,42	13,55	58,16	4,73	18,92	0,75	17,82	6,37	27,71	7,00	53,11	5,97
AD-1709034	26,18	2,74	62,45	7,84	69,43	9,15	14,25	1,45	13,43	4,36	22,01	7,95	42,74	7,41
AD-1706761	14,04	2,46	48,49	12,33	57,31	7,84	11,03	0,09	9,71	1,51	22,26	3,89	83,78	32,45
AD-1711775	43,13	4,73	79,00	6,98	88,54	8,11	44,74	6,00	49,54	8,66	54,24	14,15	104,57	8,08

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706758	32,06	5,59	68,22	14,20	82,73	11,67	22,92	5,17	22,67	2,26	40,00	0,42	73,16	9,75
AD-1707339	39,24	2,12	74,96	0,78	68,46	12,48	33,30	3,28	34,74	9,08	54,47	10,26	74,36	15,15
AD-1708368	40,73	3,67	67,92	16,66	91,79	9,70	23,02	3,99	26,31	3,29	39,13	4,09	76,42	15,36
AD-1706762	28,37	6,96	62,89	6,26	77,63	9,41	14,52	1,86	14,28	1,73	35,29	4,03	60,12	9,31
AD-1707291	23,69	2,29	43,10	5,34	63,68	14,11	20,65	2,71	15,40	3,39	31,37	3,02	62,75	15,07
AD-1707314	29,79	6,31	65,15	5,49	83,38	12,47	21,26	5,85	25,31	2,95	28,72	3,30	80,36	4,21
AD-1706640	35,22	5,23	62,17	10,30	72,73	4,13	12,56	2,49	13,90	2,35	31,22	3,54	67,25	0,70
AD-1707054	19,36	3,19	54,28	2,70	68,42	3,25	15,34	2,10	19,26	3,32	36,61	5,50	73,41	6,83
AD-1706641	38,81	2,77	83,23	5,90	81,54	10,41	26,69	3,72	24,16	7,74	49,31	6,53	98,76	9,65

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1707308	31,18	3,14	67,03	11,46	72,91	13,64	17,47	5,59	25,13	0,65	29,27	3,23	81,25	8,44
AD-1709151	58,99	7,07	99,08	24,13	82,51	23,90	49,15	8,11	35,96	12,08	52,50	11,94	106,94	11,16
AD-1706656	22,28	2,36	52,59	5,56	69,36	9,76	11,40	2,25	12,08	3,81	29,92	2,75	46,55	4,66
AD-1706651	31,17	5,34	55,09	7,98	50,19	9,10	12,74	1,10	12,86	2,14	28,96	2,78	58,95	12,54
AD-1711756	22,78	4,88	51,83	14,00	73,32	15,55	18,21	2,09	20,58	2,82	35,07	2,15	65,70	19,08
AD-1707605	51,27	4,38	77,10	19,46	83,78	3,65	48,36	10,82	47,85	10,00	49,56	7,16	93,66	26,70
AD-1707287	17,93	2,05	48,59	9,40	63,94	7,11	19,30	2,43	21,57	2,40	32,78	6,36	57,70	4,49
AD-1708766	18,81	3,17	55,43	5,57	70,17	4,47	15,34	2,89	17,95	2,34	25,44	3,89	64,23	13,01
AD-1706644	28,89	6,40	51,39	16,56	79,04	6,62	26,48	2,52	32,64	2,30	49,95	1,49	81,75	8,97

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706590	38,15	1,61	80,31	6,44	92,30	6,41	26,35	3,32	25,15	5,92	40,61	6,35	78,62	8,57
AD-1708407	35,96	4,47	67,88	12,42	94,43	8,89	17,03	2,89	19,27	4,04	42,22	5,00	64,72	15,64
AD-1707292	39,27	5,95	72,26	26,50	73,87	16,12	21,97	3,63	28,47	3,81	42,02	6,40	83,02	16,74
AD-1708899	37,10	1,50	74,69	9,73	88,87	10,06	19,00	6,82	25,47	3,31	50,32	9,44	81,40	2,23
AD-1706674	32,84	9,12	64,73	4,42	83,67	6,57	23,52	5,70	28,16	5,66	35,56	3,67	79,83	4,59
AD-1707631	17,72	3,24	32,29	8,79	73,51	6,20	19,06	3,32	21,57	2,84	30,74	2,52	57,82	7,61
AD-1706759	22,82	5,97	59,65	15,92	81,70	12,26	15,52	1,03	15,75	2,69	31,88	3,25	64,72	9,61
AD-1711747	16,88	1,38	51,75	5,39	77,38	9,80	7,61	1,11	10,05	2,18	18,90	2,56	45,02	6,23
AD-1707149	30,43	7,20	68,03	10,50	95,47	10,74	12,97	2,94	15,39	4,97	31,35	3,87	51,94	2,96

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1708251	67,20	2,14	75,30	12,49	80,77	12,76	28,28	6,61	37,65	10,05	51,75	12,05	78,36	9,89
AD-1711776	42,99	0,86	80,17	9,26	89,90	2,55	33,31	3,56	39,81	7,57	61,94	4,12	88,88	14,71
AD-1707315	31,05	8,92	70,52	5,55	98,15	8,08	36,35	6,21	33,91	4,76	46,61	2,99	86,97	17,28
AD-1706750	20,76	2,52	61,32	8,84	71,39	12,47	16,65	1,24	15,84	3,69	29,05	2,00	65,00	9,30
AD-1706799	27,06	4,43	65,37	6,49	84,62	11,72	36,11	8,14	36,55	9,82	46,21	10,11	87,85	10,61
AD-1708485	21,96	3,70	48,80	10,16	86,49	16,04	18,55	5,12	24,80	4,25	28,45	4,00	72,48	20,64
AD-1707633	21,02	2,82	47,90	7,29	60,86	3,25	17,84	4,49	22,25	9,40	25,12	5,14	58,59	13,07
AD-1709090	21,63	1,82	53,58	8,28	75,93	13,41	25,00	6,30	24,74	12,69	36,00	2,38	65,83	23,02
AD-1707466	72,22	20,46	96,23	13,67	89,94	17,07	62,02	9,68	63,83	11,34	82,95	20,07	89,09	5,98

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1711767	30,18	5,67	66,05	9,01	71,99	9,45	12,82	1,91	18,77	4,64	31,68	1,25	63,00	4,37
AD-1707388	78,28	3,85	81,05	21,06	92,40	9,78	56,73	14,94	59,70	18,76	70,84	9,94	117,00	32,65
AD-1711770	24,22	4,30	50,53	10,17	60,23	15,99	13,64	4,56	18,17	4,10	29,29	5,60	63,32	20,42
AD-1706748	27,88	7,45	58,08	8,17	85,22	9,26	19,35	7,28	23,70	10,45	35,92	2,11	82,43	29,42
AD-1707307	38,24	4,51	69,58	18,90	81,80	12,11	22,77	1,58	24,06	5,50	34,26	5,34	72,51	11,65
AD-1707302	22,90	3,30	56,34	5,01	77,35	8,51	14,86	4,07	16,11	7,60	37,43	6,16	65,34	12,89
AD-1709126	37,24	1,81	67,53	14,34	74,35	12,21	25,21	2,16	25,01	0,88	40,35	2,47	78,75	5,06
AD-1711765	26,06	4,01	54,94	4,24	85,81	12,69	12,51	3,92	12,54	2,33	27,24	4,60	58,54	9,15
AD-1707140	20,69	2,95	41,27	7,55	65,60	2,37	10,68	1,92	13,99	2,40	28,57	4,11	48,20	7,92

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706751	19,01	0,80	51,90	10,38	93,47	7,11	17,08	4,62	16,12	5,22	25,48	3,88	68,13	17,00
AD-1706930	13,61	2,50	33,64	4,46	54,73	9,10	15,41	3,46	19,00	6,91	30,56	6,18	74,72	7,50
AD-1708564	33,12	3,93	64,85	7,58	77,16	9,05	23,64	4,07	36,07	9,13	38,87	5,58	79,09	9,95
AD-1706746	36,26	6,43	72,34	12,42	100,13	3,81	23,12	8,26	28,72	10,09	45,63	4,80	72,75	8,12
AD-1706863	26,84	5,99	64,11	16,03	75,02	16,52	28,71	5,45	30,51	4,57	53,96	7,78	75,02	6,39
AD-1706933	24,84	2,39	53,63	19,88	61,71	13,32	16,45	2,89	21,72	2,52	33,18	7,42	67,85	12,54
AD-1706650	7,75	1,33	28,02	3,29	52,07	12,66	6,10	2,27	7,05	1,70	16,05	4,29	37,57	4,81
AD-1706645	10,74	0,62	29,43	8,71	52,47	2,06	7,63	1,56	9,23	1,42	17,05	1,33	42,18	7,55
AD-1706763	7,28	0,69	31,38	8,79	53,36	11,31	6,52	0,85	8,04	2,06	14,76	2,55	36,65	8,26

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1706642	8,66	3,81	30,56	5,40	54,72	4,19	8,78	3,63	11,66	6,36	16,43	3,88	36,47	4,72
AD-1706749	10,66	1,62	37,02	7,09	59,79	5,94	10,16	0,80	9,50	2,34	20,32	2,72	48,14	5,76
AD-1709044	17,47	3,75	34,89	11,05	65,44	14,86	17,68	6,18	13,10	2,45	29,34	3,15	50,29	6,25
AD-1707063	8,70	1,45	29,38	5,78	47,59	2,97	7,93	1,13	8,36	1,64	21,41	1,43	32,97	9,60
AD-1706666	16,48	2,20	40,53	4,15	60,54	0,68	15,42	6,42	15,54	5,16	40,29	3,51	35,82	2,33
AD-1707305	9,42	1,49	32,49	3,03	58,24	8,28	6,79	2,33	8,64	2,70	18,06	4,38	29,85	7,65
AD-1707060	17,25	1,90	46,73	5,87	61,56	4,71	9,86	4,04	10,63	3,23	25,87	2,46	44,20	13,53
AD-1707318	13,61	2,20	42,86	9,79	54,22	9,49	10,33	3,55	11,95	3,18	23,43	2,08	36,27	12,76
AD-1707290	17,86	5,21	49,67	8,59	62,49	5,49	14,25	3,65	13,86	4,57	36,67	7,08	43,04	4,48

	Transfección de hepatocitos cyno primarios						Absorción libre de hepatocitos Cyno primarios							
Nombre dúplex	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**	**0,1 nM**	**DE**	**250 nM**	**DE**	**100 nM**	**DE**	**10 nM**	**DE**	**1 nM**	**DE**
AD-1711760	18,10	3,22	45,83	12,27	61,36	9,28	10,80	1,65	11,13	3,37	34,34	3,50	43,15	11,26

Ejemplo 5: Cribado de dosis única *in vitro* de dúplex de ARNbc dirigidos a PDE3B

Mediante el uso de métodos como se describió anteriormente, los agentes de ARNbc dirigidos a PDE3B enumerados en las Tablas 14 y 15 se cribaron *in vitro* en células Hep3B. Los resultados del cribado de dosis única se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Cribad de dosis única de agentes de ARNbc dirigidos a PDE3B en células Hep3b

Nombre dúplex	**PDE3B/GAPDH**	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	**DE**
AD-1735860,1	23,709	2,696
AD-1735859,1	20,551	5,347

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735858,1	14,679	1,474
AD-1735857,1	16,078	1,257
AD-1735856,1	64,047	7,135
AD-1735855,1	18,703	1,706
AD-1735854,1	91,214	2,665
AD-1735853,1	61,829	7,675
AD-1735852,1	24,913	1,561
AD-1735851,1	24,650	1,255
AD-1735850,1	51,046	2,446
AD-1735849,1	40,548	3,364
AD-1735848,1	71,080	3,478
AD-1735847,1	28,692	1,123
AD-1735846,1	19,800	1,135
AD-1735845,1	22,788	1,056
AD-1735844,1	44,102	0,526
AD-1735843,1	52,791	8,362
AD-1735842,1	35,622	1,690
AD-1735841,1	18,613	2,422
AD-1735840,1	57,636	0,785

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735839,1	97,956	4,340
AD-1735838,1	40,270	2,411
AD-1735837,1	30,805	1,988
AD-1735836,1	35,379	6,026
AD-1735835,1	26,142	3,567
AD-1735834,1	35,490	3,096
AD-1735833,1	64,925	1,880
AD-1735832,1	21,201	2,311
AD-1735831,1	37,417	4,395
AD-1735830,1	23,780	2,967
AD-1735829,1	40,465	2,494
AD-1735828,1	53,338	1,805
AD-1735827,1	23,074	6,126
AD-1735826,1	61,743	0,745
AD-1735825,1	42,766	14,280
AD-1735824,1	19,157	0,711
AD-1735823,1	38,720	1,905
AD-1735822,1	71,730	3,742
AD-1735821,1	37,215	0,923

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735820,1	24,961	0,995
AD-1735819,1	16,917	0,728
AD-1735818,1	46,222	0,902
AD-1735817,1	61,037	0,700
AD-1735816,1	35,774	2,507
AD-1735815,1	43,474	2,475
AD-1735814,1	45,076	0,985
AD-1735813,1	28,507	1,743
AD-1735812,1	70,709	1,627
AD-1735811,1	22,367	0,715
AD-1735810,1	32,837	1,316
AD-1735809,1	19,024	1,358
AD-1735808,1	37,406	3,104
AD-1735807,1	39,498	3,599
AD-1735806,1	32,960	1,566
AD-1735805,1	76,711	1,049
AD-1735804,1	30,205	1,234
AD-1735803,1	29,615	0,884
AD-1735802,1	89,553	2,905

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735801,1	35,954	0,721
AD-1735800,1	22,730	2,119
AD-1735799,1	38,084	2,611
AD-1735798,1	21,808	1,760
AD-1735797,1	39,127	5,754
AD-1735796,1	24,799	3,324
AD-1735795,1	29,095	2,968
AD-1735794,1	74,630	2,670
AD-1735793,1	50,655	2,625
AD-1735792,1	21,774	1,922
AD-1735791,1	29,879	1,379
AD-1735790,1	45,278	3,178
AD-1735789,1	53,799	3,522
AD-1735788,1	24,525	2,272
AD-1735787,1	41,825	5,048
AD-1735786,1	47,854	2,516
AD-1735785,1	24,928	5,836
AD-1735784,1	26,802	2,165
AD-1735783,1	22,593	2,437

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735782,1	51,096	3,906
AD-1735781,1	25,026	1,459
AD-1735780,1	17,158	1,252
AD-1735779,1	93,272	6,172
AD-1735778,1	24,207	1,738
AD-1735777,1	21,304	0,659
AD-1735776,1	23,915	5,465
AD-1735775,1	21,095	1,525
AD-1735774,1	51,845	2,742
AD-1735773,1	28,834	5,357
AD-1735772,1	22,993	2,710
AD-1735771,1	21,214	1,330
AD-1735770,1	29,426	7,369
AD-1735769,1	50,021	9,727
AD-1735768,1	51,776	2,906
AD-1735767,1	66,112	13,788
AD-1735766,1	48,132	2,745
AD-1735765,1	78,926	8,535
AD-1735764,1	31,425	6,159

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735763,1	39,086	4,992
AD-1735762,1	28,522	1,684
AD-1735761,1	24,999	1,443
AD-1735760,1	100,922	13,187
AD-1735759,1	44,830	2,225
AD-1735758,1	24,656	3,386
AD-1735757,1	39,249	2,608
AD-1735756,1	25,038	2,266
AD-1735755,1	59,725	1,902
AD-1735754,1	58,172	3,336
AD-1735753,1	19,504	1,090
AD-1735752,1	39,414	3,022
AD-1735751,1	99,329	6,328
AD-1735750,1	20,627	0,706
AD-1735749,1	46,816	1,166
AD-1735748,1	28,579	1,052
AD-1735747,1	79,882	6,062
AD-1735746,1	22,412	1,094
AD-1735745,1	35,269	1,846

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735744,1	80,796	4,208
AD-1735743,1	16,948	0,992
AD-1735742,1	33,029	1,186
AD-1735741,1	20,754	1,851
AD-1735740,1	65,848	4,934
AD-1735739,1	29,858	0,742
AD-1735738,1	15,106	1,527
AD-1735737,1	18,822	0,946
AD-1735736,1	21,250	2,499
AD-1735735,1	29,588	2,812
AD-1735734,1	40,456	4,030
AD-1735733,1	32,308	6,658
AD-1735732,1	84,880	4,774
AD-1735731,1	92,758	5,134
AD-1735730,1	30,568	2,601
AD-1735729,1	25,859	6,962
AD-1735728,1	14,793	0,736
AD-1735727,1	24,247	2,191
AD-1735726,1	19,711	2,888

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735725,1	26,066	0,946
AD-1735724,1	21,329	0,845
AD-1735723,1	41,212	5,232
AD-1735722,1	19,123	1,479
AD-1735721,1	32,446	2,942
AD-1735720,1	27,006	6,384
AD-1735719,1	24,997	8,940
AD-1735718,1	19,553	2,845
AD-1735717,1	47,688	16,341
AD-1735716,1	20,980	2,028
AD-1735715,1	41,194	6,384
AD-1735714,1	25,154	4,575
AD-1735713,1	17,184	2,579
AD-1735712,1	17,501	1,079
AD-1735711,1	30,023	3,460
AD-1735710,1	25,387	5,162
AD-1735709,1	62,222	7,071
AD-1735708,1	85,988	22,851
AD-1735707,1	20,219	2,756

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735706,1	18,664	3,260
AD-1735705,1	25,208	2,956
AD-1735704,1	20,478	1,354
AD-1735703,1	22,386	4,605
AD-1735702,1	65,465	18,354
AD-1735701,1	58,432	21,264
AD-1735700,1	29,458	1,405
AD-1735699,1	26,141	2,115
AD-1735698,1	25,475	1,590
AD-1735697,1	110,116	4,516
AD-1735696,1	21,957	2,061
AD-1735695,1	38,524	7,895
AD-1735694,1	16,352	2,076
AD-1735693,1	13,906	2,757
AD-1735692,1	87,266	12,920
AD-1735691,1	57,983	4,032
AD-1735690,1	62,142	3,477
AD-1735689,1	84,924	5,580
AD-1735688,1	17,170	1,339

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735687,1	19,041	1,800
AD-1735686,1	37,229	1,697
AD-1735685,1	63,412	8,597
AD-1735684,1	82,100	4,966
AD-1735683,1	19,608	4,567
AD-1735682,1	39,393	5,573
AD-1735681,1	28,252	3,787
AD-1735680,1	20,977	1,302
AD-1735679,1	26,540	1,005
AD-1735678,1	75,941	10,521
AD-1735677,1	71,242	12,310
AD-1735676,1	14,192	4,284
AD-1735675,1	25,581	2,905
AD-1735674,1	18,237	1,270
AD-1735673,1	49,950	4,698
AD-1735672,1	45,190	4,895
AD-1735671,1	48,600	14,146
AD-1735670,1	27,972	1,043
AD-1735669,1	37,706	4,548

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735668,1	21,295	2,205
AD-1735667,1	20,943	1,604
AD-1735666,1	22,679	0,591
AD-1735665,1	23,466	3,781
AD-1735664,1	21,604	7,639
AD-1735663,1	18,338	4,288
AD-1735662,1	58,417	7,253
AD-1735661,1	21,512	1,617
AD-1735660,1	17,670	1,798
AD-1735659,1	28,972	5,188
AD-1735658,1	27,689	0,477
AD-1735657,1	75,794	6,235
AD-1735656,1	21,802	5,378
AD-1735655,1	19,501	1,729
AD-1735654,1	23,484	2,101
AD-1735653,1	63,740	33,435
AD-1735652,1	27,984	3,477
AD-1735651,1	39,385	1,397
AD-1735650,1	15,347	0,813

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735649,1	25,165	2,325
AD-1735648,1	33,073	2,315
AD-1735647,1	16,820	1,985
AD-1735646,1	55,994	5,828
AD-1735645,1	12,154	1,921
AD-1735644,1	17,745	1,643
AD-1735643,1	13,923	3,189
AD-1735642,1	55,255	2,792
AD-1735641,1	48,249	6,537
AD-1735640,1	18,494	0,962
AD-1735639,1	27,638	2,892
AD-1735638,1	47,689	6,093
AD-1735637,1	38,073	5,322
AD-1735636,1	19,722	3,753
AD-1735635,1	32,670	1,578
AD-1735634,1	18,063	1,428
AD-1735633,1	16,891	2,258
AD-1735632,1	95,524	0,685
AD-1735631,1	40,879	4,633

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735630,1	26,068	3,356
AD-1735629,1	19,330	2,600
AD-1735628,1	17,470	1,514
AD-1735627,1	45,620	5,372
AD-1735626,1	30,086	2,595
AD-1735625,1	47,252	6,513
AD-1735624,1	83,854	10,000
AD-1735623,1	22,800	1,603
AD-1735622,1	16,870	1,728
AD-1735621,1	32,332	9,786
AD-1735620,1	42,507	1,603
AD-1735619,1	89,434	2,676
AD-1735618,1	25,773	2,560
AD-1735617,1	35,284	4,815
AD-1735616,1	13,217	1,679
AD-1735615,1	35,212	5,461
AD-1735614,1	13,061	1,196
AD-1735613,1	21,191	1,016
AD-1735612,1	62,200	9,169

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735611,1	17,737	2,166
AD-1735610,1	46,749	2,389
AD-1735609,1	20,890	1,371
AD-1735608,1	16,779	2,166
AD-1735607,1	10,409	0,676
AD-1735606,1	34,953	10,155
AD-1735605,1	81,087	8,632
AD-1735604,1	53,898	11,426
AD-1735603,1	34,331	3,868
AD-1735602,1	35,125	3,978
AD-1735601,1	17,106	0,910
AD-1735600,1	38,242	3,303
AD-1735599,1	10,192	2,638
AD-1735598,1	67,145	9,671
AD-1735597,1	25,931	3,096
AD-1735596,1	70,287	11,476
AD-1735595,1	70,859	20,399
AD-1735594,1	14,430	0,732
AD-1735593,1	20,530	2,301

Nombre dúplex	PDE3B/GAPDH	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
AD-1735592,1	45,267	10,242
AD-1735591,1	14,976	0,539

Ejemplo 6: Cribado de dosis única *in vitro* de dúplex de ARNbc dirigidos a INHBC

Los agentes de ARNbc dirigidos a la INHBC enumerados en las Tablas 16 y 17 se cribaron en células Hepa1-6 mediante un ensayo *in vitro* de doble luciferasa.

Brevemente, las células Hepa1-6 se transfectaron mediante la adición de 50 µL de dúplex de ARNip y 100 ng de un plásmido V180, que comprende la secuencia diana de INHBC humana, los nucleótidos 1425 – 3202 de NM_005538,4, o 75 ng de un plásmido V179, que comprenden la secuencia diana de INHBC humana, los nucleótidos 1 – 1485 de NM_005538,4, por pocillo a lo largo de 100 µL de 0,5 µL de Opti-MEM plus de Lipofectamine 2000 por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. núm. de cat. 13778-150) y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se añadió después a las células que se resuspendieron en 35 µl de medio completo fresco. Las células transfectadas se incubaron a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO2. Se realizaron experimentos de dosis única a 10 nM.

Veinticuatro horas después de transfectar los ARNip y el plásmido, se midieron Firefly (control de transfección) y luciferasa Renilla (fusionado a la secuencia diana de INHBC que comprende los nucleótidos 1425-3202 o los nucleótidos 1-1485 de NM_005538,4). Primero, se extrajo el medio de las células. Luego, se midió la actividad de la luciferasa de luciérnaga

mediante la adición de 75 µl de reactivo de luciferasa Dual-Glo® igual al volumen del medio de cultivo a cada pocillo y se mezcló. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de medir la luminiscencia (500 nm) en un Spectramax (Molecular Devices) para detectar la señal de luciferasa de luciérnaga. La actividad de la luciferasa de Renilla se midió mediante la adición de 75 µl de reactivo Dual-Glo® Stop & Glo® a temperatura ambiente a cada pocillo y las placas se incubaron durante 10-15 minutos antes de medir nuevamente la luminiscencia para determinar la señal de luciferasa de Renilla. El reactivo Dual-Glo® Stop & Glo®, apaga la señal de la luciferasa de luciérnaga y mantiene la luminiscencia para la reacción de luciferasa de Renilla. La actividad del ARNip se determinó mediante la normalización de la señal de Renilla (INHBC) a la señal de luciérnaga (control) dentro de cada pocillo. Luego, se evaluó la magnitud de la actividad del ARNip con relación a las células que se transfectaron con el mismo vector pero que no se trataron con ARNip o se trataron con un ARNip no dirigido. Todas las transfecciones se realizaron con n=4.

Los resultados de los ensayos de luciferasa doble de los agentes se proporcionan en la Tabla 23.

Tabla 23. Cribado de la luciferasa doble para los agentes de ARNbc dirigidos a INHBC en células Hepa1-6

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
V180	AD-1732940,1	14,150	0,629
	AD-1732908,1	7,967	0,476
	AD-1732890,1	10,260	0,453
	AD-1732885,1	8,392	0,401
	AD-1732881,1	61,954	0,878
	AD-1732865,1	16,807	0,670
	AD-1732849,1	41,476	2,680
	AD-1732827,1	14,425	0,743
	AD-1732807,1	19,622	0,725
	AD-1732786,1	17,152	0,302
	AD-1732757,1	18,612	1,287
	AD-1732744,1	16,097	1,579
	AD-1732728,1	29,876	2,334
	AD-1732708,1	68,958	7,072
	AD-1732696,1	11,309	1,048
	AD-1732677,1	10,846	0,810
	AD-1732661,1	12,693	0,648
	AD-1732644,1	21,739	2,433

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1732625,1	20,810	0,984
	AD-1732604,1	34,719	1,881
	AD-1732584,1	25,478	0,950
	AD-1732565,1	23,217	1,123
	AD-1732549,1	77,904	2,566
	AD-1732533,1	55,404	2,637
	AD-1732520,1	75,941	4,976
	AD-1732500,1	60,074	4,736
	AD-1732479,1	76,945	3,845
	AD-1732469,1	28,398	4,223
	AD-1732440,1	69,737	3,729
	AD-1732415,1	79,748	4,738
	AD-1732389,1	19,244	0,749
	AD-1732372,1	12,871	1,092
	AD-1732353,1	14,060	0,517
	AD-1732335,1	16,929	0,643
	AD-1732308,1	7,798	0,528
	AD-1732291,1	16,073	0,324

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1732269,1	15,369	0,454
	AD-1732253,1	11,966	0,396
	AD-1732235,1	15,662	0,455
	AD-1732217,1	11,891	0,307
	AD-1732195,1	22,664	2,324
	AD-1732176,1	40,545	3,354
	AD-1732173,1	36,333	4,051
	AD-1732157,1	12,425	0,688
	AD-1732110,1	8,878	0,368
	AD-1732094,1	16,277	0,992
	AD-1732078,1	12,292	0,574
	AD-1732062,1	13,286	1,417
	AD-1732048,1	25,400	0,737
	AD-1732031,1	12,699	1,522
	AD-1732013,1	13,228	0,746
	AD-1731997,1	14,695	2,144
	AD-1731978,1	22,496	3,865
	AD-1731958,1	20,145	0,926

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1731932,1	66,101	5,314
	AD-1731923,1	74,139	8,370
	AD-1731906,1	45,134	4,197
	AD-1731890,1	33,397	2,478
	AD-1731874,1	41,801	1,190
	AD-1731858,1	4,851	0,510
	AD-1731842,1	6,224	0,565
	AD-1731819,1	11,143	0,815
	AD-1731813,1	8,497	0,331
	AD-1731782,1	4,415	0,145
	AD-1731753,1	11,691	1,185
	AD-1731750,1	5,301	0,362
	AD-1731745,1	10,404	0,658
	AD-1731728,1	22,012	2,859
	AD-1731720,1	12,432	0,820
	AD-1731704,1	5,547	0,321
	AD-1731687,1	3,065	0,161
	AD-1731671,1	19,915	2,526

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
V179	AD-1731704,1	15,257	0,906
	AD-1731687,1	11,014	0,767
	AD-1731671,1	34,407	2,796
	AD-1731646,1	50,018	5,438
	AD-1731618,1	15,753	1,031
	AD-1731600,1	12,780	0,848
	AD-1731584,1	8,732	0,637
	AD-1731564,1	13,821	1,071
	AD-1731562,1	9,409	0,428
	AD-1731545,1	66,529	4,870
	AD-1731527,1	92,440	1,602
	AD-1731511,1	75,267	3,429
	AD-1731492,1	9,940	0,588
	AD-1731484,1	27,855	1,905
	AD-1731457,1	18,170	2,945
	AD-1731431,1	42,677	4,621
	AD-1731415,1	12,748	1,092
	AD-1731398,1	28,945	3,717

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1731380,1	48,750	4,591
	AD-1731371,1	72,563	2,686
	AD-1731358,1	65,200	3,035
	AD-1731340,1	8,662	0,132
	AD-1731323,1	43,722	2,197
	AD-1731307,1	67,294	4,521
	AD-1731289,1	52,881	4,906
	AD-1731264,1	22,594	2,101
	AD-1731234,1	55,843	3,247
	AD-1731205,1	10,827	0,702
	AD-1731189,1	18,905	0,211
	AD-1731173,1	58,483	2,870
	AD-1731156,1	82,335	3,005
	AD-1731137,1	20,307	1,198
	AD-1731134,1	80,176	2,738
	AD-1731117,1	65,192	2,858
	AD-1731088,1	68,296	3,034
	AD-1731064,1	44,769	2,606

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1731042,1	50,015	2,644
	AD-1731035,1	57,224	3,625
	AD-1731019,1	98,342	5,416
	AD-1731003,1	30,570	3,760
	AD-1730982,1	20,454	3,248
	AD-1730958,1	25,954	0,786
	AD-1730942,1	19,353	1,173
	AD-1730926,1	36,218	0,945
	AD-1730910,1	9,242	0,575
	AD-1730873,1	17,439	1,317
	AD-1730857,1	7,533	0,374
	AD-1730841,1	15,620	1,085
	AD-1730825,1	35,996	1,675
	AD-1730807,1	13,721	0,994
	AD-1730790,1	8,641	0,196
	AD-1730769,1	37,556	1,872
	AD-1730765,1	32,573	2,368
	AD-1730749,1	41,768	1,107

Plásmido indicador	ID dúplex	RLuc/FLuc	
		10 nM	
		% promedio de mensaje restante (n=4)	DE
	AD-1730726,1	37,291	1,641
	AD-1730691,1	20,187	1,873
	AD-1730667,1	36,466	4,387
	AD-1730643,1	35,649	2,632
	AD-1730636,1	90,291	3,709
	AD-1730606,1	35,942	0,833
	AD-1730588,1	34,769	1,603
	AD-1730570,1	46,879	2,310
	AD-1730554,1	10,475	0,681
	AD-1730529,1	42,962	3,284
	AD-1730512,1	25,624	1,247
	AD-1730493,1	72,772	4,634
	Positive control	0,663	0,053

Ejemplo 7: Cribado de dosis única *in vitro* de dúplex de ARNbc dirigidos a PLIN1

Mediante el uso de métodos como se describió anteriormente, los agentes de ARNbc dirigidos a PLIN1 enumerados en las Tablas 10 y 11 se cribaron *in vitro* en células Hepa1-6 por

el ensayo de luciferasa doble. Los resultados del cribado de dosis única se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Cribado de la luciferasa doble para los agentes de ARNbc dirigidos a PLIN1 en células Hepa1-6

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735320,1	53,561	4,672
AD-1735319,1	33,212	3,061
AD-1735318,1	87,299	11,406
AD-1735317,1	72,995	9,626
AD-1735316,1	80,346	7,389
AD-1735315,1	34,013	3,602
AD-1735314,1	77,100	9,948

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735313,1	61,678	7,363
AD-1735312,1	47,388	4,892
AD-1735311,1	57,067	4,870
AD-1735310,1	69,433	2,837
AD-1735309,1	87,563	6,359
AD-1735308,1	54,214	6,804
AD-1735307,1	77,536	7,971
AD-1735306,1	44,999	0,952
AD-1735305,1	20,312	0,690

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735304,1	37,885	1,346
AD-1735303,1	89,423	1,906
AD-1735302,1	71,173	4,238
AD-1735301,1	70,170	3,690
AD-1735300,1	62,217	7,128
AD-1735299,1	45,332	4,595
AD-1735298,1	75,846	7,520
AD-1735297,1	69,820	5,033
AD-1735296,1	64,227	7,301

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735295,1	90,389	7,070
AD-1735294,1	73,067	7,141
AD-1735293,1	26,508	3,863
AD-1735292,1	91,596	11,766
AD-1735291,1	84,530	11,202
AD-1735290,1	80,139	6,540
AD-1735289,1	40,946	2,761
AD-1735288,1	33,302	3,704
AD-1735287,1	37,684	3,007

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735286,1	47,467	3,016
AD-1735285,1	28,454	1,209
AD-1735284,1	30,826	3,351
AD-1735283,1	35,399	1,914
AD-1735282,1	39,620	3,772
AD-1735281,1	65,860	1,354
AD-1735280,1	21,944	2,006
AD-1735279,1	52,047	4,181
AD-1735278,1	36,993	3,597

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735277,1	43,703	0,939
AD-1735276,1	24,075	1,681
AD-1735275,1	41,179	1,720
AD-1735274,1	30,228	2,242
AD-1735273,1	37,603	3,724
AD-1735272,1	27,325	2,573
AD-1735271,1	54,654	4,358
AD-1735270,1	30,214	2,322
AD-1735269,1	47,580	1,497

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735268,1	29,621	2,529
AD-1735267,1	38,804	3,763
AD-1735266,1	29,659	0,328
AD-1735265,1	34,545	2,741
AD-1735264,1	80,144	6,568
AD-1735263,1	26,159	1,851
AD-1735262,1	37,861	1,332
AD-1735261,1	43,807	5,808
AD-1735260,1	30,677	2,583

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735259,1	43,570	4,475
AD-1735258,1	40,682	3,274
AD-1735257,1	43,057	2,824
AD-1735256,1	38,041	2,568
AD-1735255,1	21,650	0,909
AD-1735254,1	27,873	3,744
AD-1735253,1	77,253	3,270
AD-1735252,1	39,960	2,697
AD-1735251,1	41,732	2,546

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735250,1	27,088	1,383
AD-1735249,1	29,574	1,839
AD-1735248,1	45,794	3,063
AD-1735247,1	68,096	8,378
AD-1735246,1	40,621	2,231
AD-1735245,1	59,324	3,637
AD-1735244,1	22,847	1,836
AD-1735243,1	85,325	3,497
AD-1735242,1	35,687	3,410

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735241,1	23,433	0,870
AD-1735240,1	31,517	1,780
AD-1735239,1	36,244	2,725
AD-1735238,1	32,611	1,443
AD-1735237,1	14,047	0,939
AD-1735236,1	16,631	0,772
AD-1735235,1	31,488	3,435
AD-1735234,1	39,842	2,222
AD-1735233,1	13,998	0,629

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735232,1	47,840	5,226
AD-1735231,1	31,494	1,469
AD-1735230,1	23,989	1,990
AD-1735229,1	19,072	2,237
AD-1735228,1	16,810	1,007
AD-1735227,1	27,650	2,449
AD-1735226,1	24,667	1,786
AD-1735225,1	23,622	2,500
AD-1735224,1	24,205	1,728

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735223,1	13,924	1,257
AD-1735222,1	16,961	1,476
AD-1735221,1	26,245	1,531
AD-1735220,1	28,657	1,159
AD-1735219,1	16,124	1,387
AD-1735218,1	23,929	1,107
AD-1735217,1	71,822	3,235
AD-1735216,1	22,636	1,631
AD-1735215,1	10,556	1,255

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735214,1	92,571	5,143
AD-1735213,1	25,487	2,249
AD-1735212,1	12,128	0,655
AD-1735211,1	29,064	2,614
AD-1735210,1	19,343	2,334
AD-1735209,1	17,586	1,040
AD-1735208,1	13,678	0,528
AD-1735207,1	25,561	1,744
AD-1735206,1	21,848	2,252

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735205,1	17,025	1,043
AD-1735204,1	15,538	0,982
AD-1735203,1	16,080	1,928
AD-1735202,1	16,432	0,718
AD-1735201,1	34,346	1,470
AD-1735200,1	24,511	1,673
AD-1735199,1	7,066	0,486
AD-1735198,1	14,709	1,084
AD-1735197,1	16,627	1,417

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735196,1	13,687	0,708
AD-1735195,1	22,964	1,902
AD-1735194,1	39,620	0,928
AD-1735193,1	27,843	1,143
AD-1735192,1	17,138	0,504
AD-1735191,1	20,200	1,123
AD-1735190,1	18,874	0,788
AD-1735189,1	21,167	0,415
AD-1735188,1	25,098	3,920

ID dúplex	RLuc/FLuc	
	10 nM	
	% promedio de mensaje restante	DE
AD-1735187,1	33,725	1,983
AD-1735186,1	17,016	0,284
positive control	0,759	0,092

Ejemplo 8. Evaluación *in vivo* de agentes de ARNi en primates no humanos (NHP)

La actividad farmacodinámica de los dúplex dirigidos al INHBE también se evaluó *in vivo* en primates no humanos (NHP).

Como se ilustra en la Figura 1, en el día 0, a los primates hembras no humanas (n=3) se les administró por vía subcutánea una dosis única de 3 mg/kg de AD-1707306, AD-1711744, AD-1708473, AD-1707640, AD-1707639, AD-1706583, AD-1706593, AD-1706761, or AD-1706662, o control PBS. Después de la dosis, las muestras de plasma se obtuvieron cada dos semanas, las muestras de suero se obtuvieron semanalmente, y las muestras de biopsia hepática se obtuvieron los días 28 y 57 después de la dosis para determinar el efecto de los agentes en la expresión del ARNm de INHBE e INHBC, como se describió anteriormente, y las lecturas de química clínica y hematológica. Los animales fueron sacrificados el día 90 después

de la dosis, se obtuvieron muestras de tejido y los niveles de ARNm de INHBE e INHBC se cuantificó como se describió anteriormente.

Como se ilustra en las Figuras 2A y 2B , el día 28 después de la dosis, una dosis única subcutánea de 3 mg/kg de los agentes inhibió potentemente la expresión de INHBE *in vivo* (Figura 2A) pero no la expresión de INHBC (Figura 2B).

EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar mediante el uso de no más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades y métodos específicos que se escriben en la presente descripción. Tales equivalentes pretenden abarcarse por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Listado de secuencias informales

SEQ ID NO: 1

>NM_031479,5 Subunidad de inhibina beta E de homo sapiens (INHBE), ARNm

AGTAGCCAGACATGAGCTGTGAGGGTCAAGCACAGCTATCCATCAGATGATCTACTTTCAG
CCTTCCTGAGTCCCAGACAATAGAAGACAGGTGGCTGTACCCTTGGCCAAGGGTAGGTGT
GGCAGTGGTGTCTGCTGTCACTGTGCCCTCATTGGCCCCCAGCAATCAGACTCAACAGAC
GGAGCAACTGCCATCCGAGGCTCCTGAACCAGGGCCATTCACCAGGAGCATGCGGCTCC
CTGATGTCCAGCTCTGGCTGGTGCTGCTGTGGGCACTGGTGCGAGCACAGGGGACAGGG
TCTGTGTGTCCCTCCTGTGGGGGCTCCAAACTGGCACCCCAAGCAGAACGAGCTCTGGTG
CTGGAGCTAGCCAAGCAGCAAATCCTGGATGGGTTGCACCTGACCAGTCGTCCCAGAATA
ACTCATCCTCCACCCCAGGCAGCGCTGACCAGAGCCCTCCGGAGACTACAGCCAGGGAG
TGTGGCTCCAGGGAATGGGGAGGAGGTCATCAGCTTTGCTACTGTCACAGACTCCACTTC
AGCCTACAGCTCCCTGCTCACTTTTCACCTGTCCACTCCTCGGTCCCACCACCTGTACCAT
GCCCGCCTGTGGCTGCACGTGCTCCCCACCCTTCCTGGCACTCTTTGCTTGAGGATCTTC
CGATGGGGACCAAGGAGGAGGCGCCAAGGGTCCCGCACTCTCCTGGCTGAGCACCACAT
CACCAACCTGGGCTGGCATACCTTAACTCTGCCCTCTAGTGGCTTGAGGGGTGAGAAGTC
TGGTGTCCTGAAACTGCAACTAGACTGCAGACCCCTAGAAGGCAACAGCACAGTTACTGG
ACAACCGAGGCGGCTCTTGGACACAGCAGGACACCAGCAGCCCTTCCTAGAGCTTAAGAT
CCGAGCCAATGAGCCTGGAGCAGGCCGGGCCAGGAGGAGGACCCCCACCTGTGAGCCT
GCGACCCCCTTATGTTGCAGGCGAGACCATTACGTAGACTTCCAGGAACTGGGATGGCGG
GACTGGATACTGCAGCCCGAGGGGTACCAGCTGAATTACTGCAGTGGGCAGTGCCCTCCC
CACCTGGCTGGCAGCCCAGGCATTGCTGCCTCTTTCCATTCTGCCGTCTTCAGCCTCCTCA
AAGCCAACAATCCTTGGCCTGCCAGTACCTCCTGTTGTGTCCCTACTGCCCGAAGGCCCC
TCTCTCTCCTCTACCTGGATCATAATGGCAATGTGGTCAAGACGGATGTGCCAGATATGGT

GGTGGAGGCCTGTGGCTGCAGCTAGCAAGAGGACCTGGGGCTTTGGAGTGAAGAGACCA
AGATGAAGTTTCCCAGGCACAGGGCATCTGTGACTGGAGGCATCAGATTCCTGATCCACA
CCCCAACCCAACAACCACCTGGCAATATGACTCACTTGACCCCTATGGGACCCAAATGGG
CACTTTCTTGTCTGAGACTCTGGCTTATTCCAGGTTGGCTGATGTGTTGGGAGATGGGTAA
AGCGTTTCTTCTAAAGGGGTCTACCCAGAAAGCATGATTTCCTGCCCTAAGTCCTGTGAGA
AGATGTCAGGGACTAGGGAGGGAGGGAGGGAAGGCAGAGAAAAATTACTTAGCCTCTCCC
AAGATGAGAAAGTCCTCAAGTGAGGGGAGGAGGAAGCAGATAGATGGTCCAGCAGGCTTG
AAGCAGGGTAAGCAGGCTGGCCCAGGGTAAGGGCTGTTGAGGTACCTTAAGGGAAGGTC
AAGAGGGAGATGGGCAAGGCGCTGAGGGAGGATGCTTAGGGGACCCCCAGAAACAGGAG
TCAGGAAAATGAGGCACTAAGCCTAAGAAGTTCCCTGGTTTTTCCCAGGGGACAGGACCC
ACTGGGAGACAAGCATTTATACTTTCTTTCTTCTTTTTTATTTTTTTGAGATCGAGTCTCGCT
CTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTGACACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCGTCTCCTGG
GTTCAAGTGATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCGAGCAGCTGGGATTACAGGCGCCCACTAATT
TTTGTATTCTTAGTAGAAACGAGGTTTCAACATGTTGGCCAGGATGGTCTCAATCTCTTGAC
CTCTTGATCCACCCGACTTGGCCTCCCGAAGTGATGAGATTATAGGCGTGAGCCACCGCG
CCTGGCTTATACTTTCTTAATAAAAAGGAGAAAGAAAATCAACAAATGTGAGTCATAAAGAA
GGGTTAGGGTGATGGTCCAGAGCAACAGTTCTTCAAGTGTACTCTGTAGGCTTCTGGGAG
GTCCCTTTTCAGGGGTGTCCACAAAGTCAAAGCTATTTTCATAATAATACTAACATGTTATTT
GCCTTTTGAATTCTCATTATCTTAAAATTGTATTGTGGAGTTTTCCAGAGGCCGTGTGACAT
GTGATTACATCATCTTTCTGACATCATTGTTAATGGAATGTGTGCTTGTA

SEQ ID NO: 2 COMPLEMENTO INVERSO DE LA SEQ ID NO: 1

TACAAGCACACATTCCATTAACAATGATGTCAGAAAGATGATGTAATCACATGTCACACGG
CCTCTGGAAAACTCCACAATACAATTTTAAGATAATGAGAATTCAAAAGGCAAATAACATGT
TAGTATTATTATGAAAATAGCTTTGACTTTGTGGACACCCCTGAAAAGGGACCTCCCAGAA

GCCTACAGAGTACACTTGAAGAACTGTTGCTCTGGACCATCACCCTAACCCTTCTTTATGA

CTCACATTTGTTGATTTTCTTTCTCCTTTTTATTAAGAAAGTATAAGCCAGGCGCGGTGGCT

CACGCCTATAATCTCATCACTTCGGGAGGCCAAGTCGGGTGGATCAAGAGGTCAAGAGAT

TGAGACCATCCTGGCCAACATGTTGAAACCTCGTTTCTACTAAGAATACAAAAATTAGTGG

GCGCCTGTAATCCCAGCTGCTCGGGAGGCTGAGGCAGAAGAATCACTTGAACCCAGGAG

ACGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCGTGTCACTGCACTCCAGCCTGGTGACAGAGCGAG

ACTCGATCTCAAAAAAATAAAAAAGAAGAAAGAAAGTATAAATGCTTGTCTCCCAGTGGGTC

CTGTCCCCTGGGAAAAACCAGGGAACTTCTTAGGCTTAGTGCCTCATTTTCCTGACTCCTG

TTTCTGGGGGTCCCCTAAGCATCCTCCCTCAGCGCCTTGCCCATCTCCCTCTTGACCTTCC

CTTAAGGTACCTCAACAGCCCTTACCCTGGGCCAGCCTGCTTACCCTGCTTCAAGCCTGCT

GGACCATCTATCTGCTTCCTCCTCCCCTCACTTGAGGACTTTCTCATCTTGGGAGAGGCTA

AGTAATTTTTCTCTGCCTTCCCTCCCTCCCTCCCTAGTCCCTGACATCTTCTCACAGGACTT

AGGGCAGGAAATCATGCTTTCTGGGTAGACCCCTTTAGAAGAAACGCTTTACCCATCTCCC

AACACATCAGCCAACCTGGAATAAGCCAGAGTCTCAGACAAGAAAGTGCCCATTTGGGTC

CCATAGGGGTCAAGTGAGTCATATTGCCAGGTGGTTGTTGGGTTGGGGTGTGGATCAGGA

ATCTGATGCCTCCAGTCACAGATGCCCTGTGCCTGGGAAACTTCATCTTGGTCTCTTCACT

CCAAAGCCCCAGGTCCTCTTGCTAGCTGCAGCCACAGGCCTCCACCACCATATCTGGCAC

ATCCGTCTTGACCACATTGCCATTATGATCCAGGTAGAGGAGAGAGAGGGGCCTTCGGGC

AGTAGGGACACAACAGGAGGTACTGGCAGGCCAAGGATTGTTGGCTTTGAGGAGGCTGA

AGACGGCAGAATGGAAAGAGGCAGCAATGCCTGGGCTGCCAGCCAGGTGGGGAGGGCA

CTGCCCACTGCAGTAATTCAGCTGGTACCCCTCGGGCTGCAGTATCCAGTCCCGCCATCC

CAGTTCCTGGAAGTCTACGTAATGGTCTCGCCTGCAACATAAGGGGGTCGCAGGCTCACA

GGTGGGGGTCCTCCTCCTGGCCCGGCCTGCTCCAGGCTCATTGGCTCGGATCTTAAGCT

CTAGGAAGGGCTGCTGGTGTCCTGCTGTGTCCAAGAGCCGCCTCGGTTGTCCAGTAACTG

TGCTGTTGCCTTCTAGGGGTCTGCAGTCTAGTTGCAGTTTCAGGACACCAGACTTCTCACC

CCTCAAGCCACTAGAGGGCAGAGTTAAGGTATGCCAGCCCAGGTTGGTGATGTGGTGCTC

AGCCAGGAGAGTGCGGGACCCTTGGCGCCTCCTCCTTGGTCCCCATCGGAAGATCCTCA

AGCAAAGAGTGCCAGGAAGGGTGGGGAGCACGTGCAGCCACAGGCGGGCATGGTACAG

GTGGTGGGACCGAGGAGTGGACAGGTGAAAAGTGAGCAGGGAGCTGTAGGCTGAAGTGG

AGTCTGTGACAGTAGCAAAGCTGATGACCTCCTCCCCATTCCCTGGAGCCACACTCCCTG

GCTGTAGTCTCCGGAGGGCTCTGGTCAGCGCTGCCTGGGGTGGAGGATGAGTTATTCTG

GGACGACTGGTCAGGTGCAACCCATCCAGGATTTGCTGCTTGGCTAGCTCCAGCACCAGA

GCTCGTTCTGCTTGGGGTGCCAGTTTGGAGCCCCCACAGGAGGGACACACAGACCCTGT

CCCCTGTGCTCGCACCAGTGCCCACAGCAGCACCAGCCAGAGCTGGACATCAGGGAGCC

GCATGCTCCTGGTGAATGGCCCTGGTTCAGGAGCCTCGGATGGCAGTTGCTCCGTCTGTT

GAGTCTGATTGCTGGGGGCCAATGAGGGCACAGTGACAGCAGACACCACTGCCACACCT

ACCCTTGGCCAAGGGTACAGCCACCTGTCTTCTATTGTCTGGGACTCAGGAAGGCTGAAA

GTAGATCATCTGATGGATAGCTGTGCTTGACCCTCACAGCTCATGTCTGGCTACT

SEQ ID NO: 3

>NM_008382,3 Mus musculus inhibina beta-E (Inhbe), ARNm

CAAGCAACTGGCTCTAAAGAGGCCCTGCCAGTAGTTAGTCATGAACTGTGAGGGTCACAC

ATAGCTACCCCACCAGGCGATCTACTCTCAGTCTTCCTGAGTCCTAGGCTATTGAGGACAA

GTAGCTTGGTCTGCTCTTTGTCAAGGGTAGCTGTGACACTGGTTTGCTGTTGCTGCTGCTG

CTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTTCTGTATCCTCTTTGGGAAA

TCAGACTCATAAAACTGCCACCCATTCGAGGTTCTCAAAGCAGAGCCATCTACCTGGAGCA

TGAAGCTTCCAAAAGCCCAGCTCTGGCTAATACTGCTGTGGGCATTGGTGTGGGTGCAGA

GTACAAGATCTGCGTGCCCGTCCTGTGGGGGCCCAACACTGGCACCCCAAGGAGAACGC

GCTCTGGTCCTGGAGCTAGCCAAGCAGCAAATCCTGGAGGGACTGCACCTAACCAGCCGT

CCCAGAATAACTCGGCCTCTGCCCCAGGCAGCACTGACCAGAGCCCTCCGGAGACTGCA

GCCCAAGAGCATGGTCCCTGGCAACCGAGAGAAAGTCATCAGCTTTGCTACCATCATAGA

CAAATCCACTTCAACCTACCGCTCCATGCTCACCTTCCAGCTGTCCCCTCTTTGGTCCCAC

CACCTGTACCATGCCCGCCTCTGGCTGCATGTGCCTCCCTCTTTTCCGGGCACTCTGTACC

TGAGGATCTTCCGTTGCGGCACCACTAGGTGCCGAGGATTCCGCACCTTCCTAGCTGAGC

ACCAAACCACTTCCTCTGGCTGGCACGCCCTGACTCTGCCCTCTAGCGGCTTGCGGAGTG

AGGACTCTGGCGTCGTGAAACTCCAACTGGAATTTAGACCCCTGGACCTTAACAGCACCG

CTGCGGGACTGCCACGGCTGCTCTTGGACACAGCGGGACAGCAACGTCCCTTCTTGGAAC

TTAAGATCCGAGCTAATGAACCTGGAGCAGGTCGGGCCAGGAGGAGGACTCCCACCTGTG

AGCCTGAGACCCCCTTATGTTGTAGGCGAGACCACTATGTAGACTTCCAGGAGCTGGGGT

GGCGGGATTGGATCCTGCAGCCGGAGGGATACCAGCTGAATTACTGCAGTGGGCAGTGC

CCGCCCCACCTGGCTGGCAGTCCTGGCATTGCTGCCTCCTTCCATTCTGCCGTCTTTAGC

CTCCTCAAAGCCAACAACCCTTGGCCTGCGGGTTCTTCCTGCTGTGTCCCCACTGCACGA

AGGCCTCTCTCTCTCCTCTACCTTGACCATAATGGCAATGTGGTCAAGACCGATGTGCCAG

ACATGGTAGTAGAGGCCTGTGGCTGCAGCTAGCAACAGGGCCTGAAGGTTCTGGGTGAAG

TTCAAGGTTCAAGTTGGGGGTTCCCACGTGTCTGGAAGCTCGAGTTCCGGATCCATACTGA

CACCCAATAAGCTGTGTAGCAGTATGCCTGGGTTTGACCCCTATGGAACTTAAATGGGCGT

TTTCTTGTCCCAGATTCTGGCCTATTTCAGGCTGTTTCAAATGTGGACAGATGGGTAAAGC

GTTGCCTTTCAAGGGACTGCCTGGCCAGCACCATTTTCTACATCAAGCCCTGTTCCAGGAC

AGCAGGGATGCCGTGGGAGGGAAGGAAGAACACAGGGAGAAACTATTTAGTCTCTCCCGA

GAAAGAAGTTCCTCAAGTAATGAAGGCGGAAGTAGAAGGGTGGGCAGATTAGGAAAAGAC

AAACATACAGGCTAAGAACAGGGTGCATTGCCTGCTTTGACAAGGTCAAGAGGAAGAGGA

GCAGGCGCCGAGGAAGGAGGGGTGTCGGGGTCCCTGGAATCGAGAATCAGTAAAAAGGG

GTGCTGAACTCGTAAGTTCTTAGGCTTCCCCCTCGAGGACAGGACCCACGCGGGTGACAT

ACATTTTATATTTTCTTAATAAAAAGGAGAAAGAAAAGCACCAGAGAATTGTGTAAGGGGTT

GTTAAAATGGGCCAGAAGCGAAGTGTGGTTTGGGGACCTCTGTGCCCCAGCGGGTTTCTG

AGACTTTCTCAGGGGTTTTCAAGACTATTTTCATAATCACACTGAGATGTTATTTATCATTTG
CTACCATTATCTTTACATTGTACAGTGGGAACAGGGTGTGGTGGCTTACACTTATAACTACA
GCACCGTGAGTTCAAGACCGGCCTTCATAGTGAATTC

SEQ ID NO: 4 COMPLEMENTO INVERSO DE LA SEQ ID NO: 3

GAATTCACTATGAAGGCCGGTCTTGAACTCACGGTGCTGTAGTTATAAGTGTAAGCCACCA
CACCCTGTTCCCACTGTACAATGTAAAGATAATGGTAGCAAATGATAAATAACATCTCAGTG
TGATTATGAAAATAGTCTTGAAAACCCCTGAGAAAGTCTCAGAAACCCGCTGGGGCACAGA
GGTCCCCAAACCACACTTCGCTTCTGGCCCATTTTAACAACCCCTTACACAATTCTCTGGT
GCTTTTCTTTCTCCTTTTTATTAAGAAAATATAAAATGTATGTCACCCGCGTGGGTCCTGTCC
TCGAGGGGGAAGCCTAAGAACTTACGAGTTCAGCACCCCTTTTTACTGATTCTCGATTCCA
GGGACCCCGACACCCCTCCTTCCTCGGCGCCTGCTCCTCTTCCTCTTGACCTTGTCAAAG
CAGGCAATGCACCCTGTTCTTAGCCTGTATGTTTGTCTTTTCCTAATCTGCCCACCCTTCTA
CTTCCGCCTTCATTACTTGAGGAACTTCTTTCTCGGGAGAGACTAAATAGTTTCTCCCTGTG
TTCTTCCTTCCCTCCCACGGCATCCCTGCTGTCCTGGAACAGGGCTTGATGTAGAAAATGG
TGCTGGCCAGGCAGTCCCTTGAAAGGCAACGCTTTACCCATCTGTCCACATTTGAAACAGC
CTGAAATAGGCCAGAATCTGGGACAAGAAAACGCCCATTTAAGTTCCATAGGGGTCAAACC
CAGGCATACTGCTACACAGCTTATTGGGTGTCAGTATGGATCCGGAACTCGAGCTTCCAGA
CACGTGGGAACCCCCAACTTGAACCTTGAACTTCACCCAGAACCTTCAGGCCCTGTTGCTA
GCTGCAGCCACAGGCCTCTACTACCATGTCTGGCACATCGGTCTTGACCACATTGCCATTA
TGGTCAAGGTAGAGGAGAGAGAGAGGCCTTCGTGCAGTGGGGACACAGCAGGAAGAACC
CGCAGGCCAAGGGTTGTTGGCTTTGAGGAGGCTAAAGACGGCAGAATGGAAGGAGGCAG
CAATGCCAGGACTGCCAGCCAGGTGGGGCGGGCACTGCCCACTGCAGTAATTCAGCTGG
TATCCCTCCGGCTGCAGGATCCAATCCCGCCACCCCAGCTCCTGGAAGTCTACATAGTGG

TCTCGCCTACAACATAAGGGGGTCTCAGGCTCACAGGTGGGAGTCCTCCTCCTGGCCCGA
CCTGCTCCAGGTTCATTAGCTCGGATCTTAAGTTCCAAGAAGGGACGTTGCTGTCCCGCTG
TGTCCAAGAGCAGCCGTGGCAGTCCCGCAGCGGTGCTGTTAAGGTCCAGGGGTCTAAATT
CCAGTTGGAGTTTCACGACGCCAGAGTCCTCACTCCGCAAGCCGCTAGAGGGCAGAGTCA
GGGCGTGCCAGCCAGAGGAAGTGGTTTGGTGCTCAGCTAGGAAGGTGCGGAATCCTCGG
CACCTAGTGGTGCCGCAACGGAAGATCCTCAGGTACAGAGTGCCCGGAAAAGAGGGAGG
CACATGCAGCCAGAGGCGGGCATGGTACAGGTGGTGGGACCAAAGAGGGGACAGCTGGA
AGGTGAGCATGGAGCGGTAGGTTGAAGTGGATTTGTCTATGATGGTAGCAAAGCTGATGA
CTTTCTCTCGGTTGCCAGGGACCATGCTCTTGGGCTGCAGTCTCCGGAGGGCTCTGGTCA
GTGCTGCCTGGGGCAGAGGCCGAGTTATTCTGGGACGGCTGGTTAGGTGCAGTCCCTCC
AGGATTTGCTGCTTGGCTAGCTCCAGGACCAGAGCGCGTTCTCCTTGGGGTGCCAGTGTT
GGGCCCCCACAGGACGGGCACGCAGATCTTGTACTCTGCACCCACACCAATGCCCACAG
CAGTATTAGCCAGAGCTGGGCTTTTGGAAGCTTCATGCTCCAGGTAGATGGCTCTGCTTTG
AGAACCTCGAATGGGTGGCAGTTTTATGAGTCTGATTTCCCAAAGAGGATACAGAAGCAGC
AGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAAACCAGT
GTCACAGCTACCCTTGACAAAGAGCAGACCAAGCTACTTGTCCTCAATAGCCTAGGACTCA
GGAAGACTGAGAGTAGATCGCCTGGTGGGGTAGCTATGTGTGACCCTCACAGTTCATGAC
TAACTACTGGCAGGGCCTCTTTAGAGCCAGTTGCTTG

SEQ ID NO: 5

>NM_031815,2 Rattus norvegicus subunidad de inhibina beta E (Inhbe), ARNm

ATGGGACTTTCAAATGTCCAGCTCTGGACAATACTGCTGTGGGCATTGGCATGGGTGCAG
AGTACAAGATCTGCGTGCCCGTCCTGTGGGGCCCCAACTCTGACACCCCAAGGAGAACGC
GCTCTGGTCCTAGAGCTAGCCAAGCAGCAAATCCTGGAGGGGCTGCACCTAACCAGCCGT
CCCAGAATAACTCGTCCTCTGCCCCAGGCAGCACTGACCAGAGCCCTCCGGAGACTGCAG

CCCAGGAGCATGGTCCCTGGCAACCGAGAGAAAGTCATCAGCTTTGCTACCAGCATAGAC

AAATCCACTTCAACCTACCGCTCCGTGCTCACCTTCCAACTGTCCCCTCTTTGGTCCCACC

ACCTGTACCATGCCCGCCTCTGGCTGCACGTGCCCCCCTCTTTTCCGGCCACTCTGTATCT

GAGGATCTTCGGTTGCGGTACCACGAGGTGCAGAGGATCCCGCACGTTCCTAGCTGATTA

CCAAACCACTTCCTCCGGCTGGCACGCCCTGACTCTGCCCTCTAGCGGCTTGCGGAGTGA

GGAATCTGGAGTCACAAAACTCCAACTGGAATTCAGACCTCTGGACCTTAACAGCACTACT

GCCAGACTGCCACGGCTGCTGTTGGACACAGCGGGACAGCAGCGTCCCTTCTTGGAACTT

AAGATCCGAGCTAATGAACCCGGAGCAGGCCGGGCCAGGAGGAGGACTCCCACCTGTGA

GTCTGAGACCCCCTTATGTTGTAGACGAGACCACTATGTCGATTTCCAGGAGCTGGGGTG

GAGAGACTGGATCCTGCAGCCGGAGGGATACCAGCTGAATTACTGCAGTGGGCAGTGCC

CGCCCCACCTGGCTGGCAGCCCTGGCATTGCTGCTTCCTTCCATTCTGCTGTCTTTAGCCT

CCTCAAAGCCAACAACCCTTGGCCTGCGGGTTCTTCCTGCTGTGTCCCCACCGCGCGAAG

GCCTCTCTCCCTCCTCTACCTTGACCATAATGGCAATGTGGTCAAGACCGATGTGCCAGAC

ATGGTTGTAGAGGCCTGTGGCTGCAGC

ETIQUETA

SEQ ID NO: 6 COMPLEMENTO INVERSO DE LA SEQ ID NO: 5

CTAGCTGCAGCCACAGGCCTCTACAACCATGTCTGGCACATCGGTCTTGACCACATTGCCA

TTATGGTCAAGGTAGAGGAGGGAGAGAGGCCTTCGCGCGGTGGGGACACAGCAGGAAGA

ACCCGCAGGCCAAGGGTTGTTGGCTTTGAGGAGGCTAAAGACAGCAGAATGGAAGGAAG

CAGCAATGCCAGGGCTGCCAGCCAGGTGGGGCGGGCACTGCCCACTGCAGTAATTCAGC

TGGTATCCCTCCGGCTGCAGGATCCAGTCTCTCCACCCCAGCTCCTGGAAATCGACATAG

TGGTCTCGTCTACAACATAAGGGGGTCTCAGACTCACAGGTGGGAGTCCTCCTCCTGGCC

CGGCCTGCTCCGGGTTCATTAGCTCGGATCTTAAGTTCCAAGAAGGGACGCTGCTGTCCC

GCTGTGTCCAACAGCAGCCGTGGCAGTCTGGCAGTAGTGCTGTTAAGGTCCAGAGGTCTG
AATTCCAGTTGGAGTTTTGTGACTCCAGATTCCTCACTCCGCAAGCCGCTAGAGGGCAGAG
TCAGGGCGTGCCAGCCGGAGGAAGTGGTTTGGTAATCAGCTAGGAACGTGCGGGATCCT
CTGCACCTCGTGGTACCGCAACCGAAGATCCTCAGATACAGAGTGGCCGGAAAAGAGGG
GGGCACGTGCAGCCAGAGGCGGGCATGGTACAGGTGGTGGGACCAAAGAGGGGACAGT
TGGAAGGTGAGCACGGAGCGGTAGGTTGAAGTGGATTTGTCTATGCTGGTAGCAAAGCTG
ATGACTTTCTCTCGGTTGCCAGGGACCATGCTCCTGGGCTGCAGTCTCCGGAGGGCTCTG
GTCAGTGCTGCCTGGGGCAGAGGACGAGTTATTCTGGGACGGCTGGTTAGGTGCAGCCC
CTCCAGGATTTGCTGCTTGGCTAGCTCTAGGACCAGAGCGCGTTCTCCTTGGGGTGTCAG
AGTTGGGGCCCCACAGGACGGGCACGCAGATCTTGTACTCTGCACCCATGCCAATGCCCA
CAGCAGTATTGTCCAGAGCTGGACATTTGAAAGTCCCAT

SEQ ID NO: 7

>XM_001115958,3 PREVISTO: Subunidad de inhibina beta (INHBE) de Macaca mulatta, ARNm

AAATAAAATAAAATAAAATTTAAATTTCAAAAAGTTAAGAAAAAAAAGACCTGGCACTACTTC
TAGGATGCCCCAAATTTAGGCAACTCTCACAGTCACTTGAAAGAGAAGTGGCAGCTGGGTA
TATGCCCTCCCAAGTGTCATGCCCCTTGACAGTCCTGATGGACCCTGCCCTGTGCAAGATT
GCATCACCACCACCACCACCTCTCTGGGCTTCCCCAGACATCACAGGAACACATTCCCCA
CCCCAACCCCCCCCGCTCTGGCCCTCCTCCACATCATGCTGCAGGCCAACTGGACTCTGGG
CGGCCAGCACAGGCAGGGTCAGGGGGTGACTTCTGTGCCTCGTGGCACTGCCATCTGGG
CCTGAGCAAGAGGATTCCATTCTCCGACCCACCCAACCCCTCACCCCTGTCCCAACATCAA
TGCTAGAAATAAAGAGACCAGAATTTTCCTTCTGGCCTAAGGGCCCCAGAGAAATACCCAC
TGGAGCTCACAGCTGCCTCATGGAAACTGCTACAGCAGTGGTGAAGCTAGAAAGACTAGA
GGTATGAGGGAAAATTGCCCTTCCCCACCTGGCTCATAAGGCGTTCCCTCCCCCGAGTTC

CAGACCTTGGGGACTGAGCATGTGAAATCATCCTCTTTCTTGCATCATGCGTGTCCACATT

GCACCCCCCCACCCCCATACCCCTACTTCAGGCCCAGTCACCATGGCCAGATGGTGAAAC

CTGAGCTGGTGGGGAGGAGGACCTCCACCCCCTGCAGGGGCCTGATGGGCAGCACAGCT

GGCCAATCCTGGGACTCAGAGGGTAGGTCGGCTGGCTGACCACTAGGTTTGGAAGCCCC

AGGCAGCTGGCTCTAAAGAGGCCCCAGGTCAGTAGCCAGACATGAGCTGTGAGGGTCAA

GCACAGCTATCCATCAGATGATCTACTTTCAGCCTTCCTGAGTCCCAGGCAATAGAAGACA

GGTGGCTCTACCCTTGGCCAAGGGTGGGTGTGGCAGTGGTGTCTGCTGTCACTGTGCCTT

CATTGGCCCCCAGCAATCAGACTCAACAGACGGAGCAACTGCCATCTGAGGCTCCCGAAC

CAGGGCCATTCACCAGGAGCATGGGGCTCCCTGTTGTCCAGCTCTGGCTGGTGCTGCTGT

GGACACTGGTGCGAGCACAGGGGACAGGGTCTGTGTGTCCCTCCTGTGGGGACTCCAAA

CTGGCACCCCAAGCAGAACGAGCTCTGGTGCTGGAGCTAGCCAAGCAGCAAATCCTGGA

GGGGTTGCATCTGACCAGTCGTCCCAGAATAACTCATCCTCCACCCCAGGCAGCGCTGAC

CAGAGCCCTCCGGAGACTACAGCCGGGGAGTGTGGCTCCAGGGAATGGGGAGGAGGTCA

TCAGCTTTGCTACTGTCACAGACTCCACTTCAGCCTACAGCTCCCTGCTTACCTTTCACCTG

TCCACTCCTCGGTTCCATCACCTGTACCATGCCCGCCTGTGGCTGCACATGCTCCCCACC

CTTCCTGGCACTCTTTGCTTGAGGATCTTCCGATGGGGACCAAGGAGGAGGCACCAAAGG

TCCCGCACCCTTTTGGCTGAGCACCACATCACCAACCTGGGCTGGCATGCCTTAACTCTG

CCCTCTAGTGGCTTGAGGGGTGAGAAGTCTGGTGTCCTGAAACTGCAACTAGACTGCAGA

CCCCTAGAAGGCAACAACAGCACAGTTACTGGACAACCAAGGCGGCTCCTGGACACAGCA

GGACACCAGCAGCCCTTCCTAGAGCTTAAGATCCGAGCCAATGAGCCTGGAGCAGGTCGG

GCCAGGAGGAGGACCCCCACCTGTGAGCCTGCAACCCCCTTATGTTGCAGGCGAGATCAT

TACGTAGACTTCCAGGAACTGGGATGGCAAGACTGGATACTGCAGCCCGAGGGGTACCAG

CTGAATTACTGCAGTGGGCAGTGCCCTCCCCACCTGGCTGGCAGCCCAGGCATTGCTGCC

TCTTTCCATTCTGCCGTCTTCAGCCTCCTCAAAGCCAACAATCCTTGGCCTGCCAGTACCT

CCTGCTGTGTCCCTACTGCCCGAAGGCCCCTTTCTCTCCTCTACCTGGATCATAATGGCAA

TGTGGTCAAGACGGATGTGCCAGATATGGTGGTGGAGGCCTGTGGCTGCAGCTAGCAAGA

GGACCTGGGGCTTTGGAGTGAAGAGACCAAGATGAAGTTTCCCAGGCACAGGGCATCTGC

GGCTGGAGGCATCAGATTCCTGATCCACACCCCAACCCAACAACCACCTGGCAATATGAC

TCACTTGACCCCTATGGAACCCAAATGGGCACTTTCTTGTCTGAGACTCTGGCTTGTTCCA

GGTTGGCTGATGTGTTGGCAGATGGGTAAAGCATTTGTTCTAAA

SEQ ID NO: 8 COMPLEMENTO INVERSO DE LA SEQ ID NO: 7

TTTAGAACAAATGCTTTACCCATCTGCCAACACATCAGCCAACCTGGAACAAGCCAGAGTC

TCAGACAAGAAAGTGCCCATTTGGGTTCCATAGGGGTCAAGTGAGTCATATTGCCAGGTG

GTTGTTGGGTTGGGGTGTGGATCAGGAATCTGATGCCTCCAGCCGCAGATGCCCTGTGCC

TGGGAAACTTCATCTTGGTCTCTTCACTCCAAAGCCCCAGGTCCTCTTGCTAGCTGCAGCC

ACAGGCCTCCACCACCATATCTGGCACATCCGTCTTGACCACATTGCCATTATGATCCAGG

TAGAGGAGAGAAAGGGGCCTTCGGGCAGTAGGGACACAGCAGGAGGTACTGGCAGGCCA

AGGATTGTTGGCTTTGAGGAGGCTGAAGACGGCAGAATGGAAAGAGGCAGCAATGCCTGG

GCTGCCAGCCAGGTGGGGAGGGCACTGCCCACTGCAGTAATTCAGCTGGTACCCCTCGG

GCTGCAGTATCCAGTCTTGCCATCCCAGTTCCTGGAAGTCTACGTAATGATCTCGCCTGCA

ACATAAGGGGGTTGCAGGCTCACAGGTGGGGGTCCTCCTCCTGGCCCGACCTGCTCCAG

GCTCATTGGCTCGGATCTTAAGCTCTAGGAAGGGCTGCTGGTGTCCTGCTGTGTCCAGGA

GCCGCCTTGGTTGTCCAGTAACTGTGCTGTTGTTGCCTTCTAGGGGTCTGCAGTCTAGTTG

CAGTTTCAGGACACCAGACTTCTCACCCCTCAAGCCACTAGAGGGCAGAGTTAAGGCATG

CCAGCCCAGGTTGGTGATGTGGTGCTCAGCCAAAAGGGTGCGGGACCTTTGGTGCCTCCT

CCTTGGTCCCCATCGGAAGATCCTCAAGCAAAGAGTGCCAGGAAGGGTGGGGAGCATGT

GCAGCCACAGGCGGGCATGGTACAGGTGATGGAACCGAGGAGTGGACAGGTGAAAGGTA

AGCAGGGAGCTGTAGGCTGAAGTGGAGTCTGTGACAGTAGCAAAGCTGATGACCTCCTCC

CCATTCCCTGGAGCCACACTCCCCGGCTGTAGTCTCCGGAGGGCTCTGGTCAGCGCTGC

CTGGGGTGGAGGATGAGTTATTCTGGGACGACTGGTCAGATGCAACCCCTCCAGGATTTG

CTGCTTGGCTAGCTCCAGCACCAGAGCTCGTTCTGCTTGGGGTGCCAGTTTGGAGTCCCC

ACAGGAGGGACACACAGACCCTGTCCCCTGTGCTCGCACCAGTGTCCACAGCAGCACCA

GCCAGAGCTGGACAACAGGGAGCCCCATGCTCCTGGTGAATGGCCCTGGTTCGGGAGCC

TCAGATGGCAGTTGCTCCGTCTGTTGAGTCTGATTGCTGGGGGCCAATGAAGGCACAGTG

ACAGCAGACACCACTGCCACACCCACCCTTGGCCAAGGGTAGAGCCACCTGTCTTCTATT

GCCTGGGACTCAGGAAGGCTGAAAGTAGATCATCTGATGGATAGCTGTGCTTGACCCTCA

CAGCTCATGTCTGGCTACTGACCTGGGGCCTCTTTAGAGCCAGCTGCCTGGGGCTTCCAA

ACCTAGTGGTCAGCCAGCCGACCTACCCTCTGAGTCCCAGGATTGGCCAGCTGTGCTGCC

CATCAGGCCCCTGCAGGGGGTGGAGGTCCTCCTCCCCACCAGCTCAGGTTTCACCATCTG

GCCATGGTGACTGGGCCTGAAGTAGGGGTATGGGGGTGGGGGGGGTGCAATGTGGACACG

CATGATGCAAGAAAGAGGATGATTTCACATGCTCAGTCCCCAAGGTCTGGAACTCGGGGG

AGGGAACGCCTTATGAGCCAGGTGGGGAAGGGCAATTTTCCCTCATACCTCTAGTCTTTCT

AGCTTCACCACTGCTGTAGCAGTTTCCATGAGGCAGCTGTGAGCTCCAGTGGGTATTTCTC

TGGGGCCCTTAGGCCAGAAGGAAAATTCTGGTCTCTTTATTTCTAGCATTGATGTTGGGAC

AGGGGTGAGGGGTTGGGTGGGTCGGAGAATGGAATCCTCTTGCTCAGGCCCAGATGGCA

GTGCCACGAGGCACAGAAGTCACCCCCTGACCCTGCCTGTGCTGGCCGCCCAGAGTCCA

GTTGGCCTGCAGCATGATGTGGAGGAGGGCCAGAGCGGGGGGGTTGGGGTGGGGAATG

TGTTCCTGTGATGTCTGGGGAAGCCCAGAGAGGTGGTGGTGGTGGTGATGCAATCTTGCA

CAGGGCAGGGTCCATCAGGACTGTCAAGGGGCATGACACTTGGGAGGGCATATACCCAG

CTGCCACTTCTCTTTCAAGTGACTGTGAGAGTTGCCTAAATTTGGGGCATCCTAGAAGTAG

TGCCAGGTCTTTTTTTTCTTAACTTTTTGAAATTTAAATTTTATTTTATTTTATTT

SEQ ID NO:9

>NM_145259,3 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) de Homo sapiens, variante de transcripción 1, ARNm

AGTGGCAGGAGCGCCGCGCACCGCCAGCCGCAGGGGGCGTGGGATGGGGGCGGCC
GGGGAGGGGGGCGCC

CACACTGACTAGAGCCAACCGCGCACTTCAAAAGGGTGTCGGTGCCGCGCTCCCCTCC
CGCGGCCCGGGA

ACTTCAAAGCGGGCCGTGCTGCCCCGGCTGCCTCGCTCTGCTCTGGGGCCTCGCAGC
CCCGGCGCGGCCG

CCTGGTGGCGATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCT
CGCAGCGGCCGCC

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTCACCTGC
CAAACAGAAG

GAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGT
GTCTCCCTTCC

AGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTG
CTTCACAGAT

TTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGA
CCCATGGAGC

TGGCCATCATTATTACTGTGCCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTAT
GGGCATGCCA

GGGTCGACAGTGCTCCTACAGGAAGAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCT
GAGTGCAATCTG

GTAAATGCTGGAAAAACTCTGAAAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGG
CTCTGGTCTAC

CTCTGTTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAA
GGTAGATTTGG

TGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCA
GAGATGAAAGA

TCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCT
TGGTTTCATTG

CTGCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATG
AACAGGGCTC

CTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCT
CTCAATTGCT

AGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGC
TCATCGAGACA

TAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGT
TGGCTGTGAA

GCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGA
GGTATATGGCT

CCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGAC
ATCTATTCTG

TTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGA
GTACCAATTGCC

TTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGA
CCAGAAGTTT

CGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAA
TAATGCGTGAGT

GTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCT
CAACTTTGTGT
CAAAGAAGACTGCAAAGCCTAATGATGATAATTATGTTAAAAAGAAATCTCTCATAGCTTT
CTTTTCCAT
TTTCCCCTTTATGTGAATGTTTTTGCCATTTTTTTTTTGTTCTACCTCAAAGATAAGACAGT
ACAGTATT
TAAGTGCCCATAAGGCAGCATGAAAAGATAACTCTAAAGTTAAGCATGGGCAGGAGTTG
ACTTCATCCAA
TCTCTATGTTATGTTTAATTTTATTTTGAAAGCAACACCTCAACTCATCTTTTTATTTAATA
AGGAAGAA
ATATATTACAAAAGTATAAAATAAGCTCTATAAAAATGTTATAGTCATTAAGTTTTTATTTT
ACTTGAAC
CAAGAGCACATGAATGAACAGGAAAAGATGTAAAAACATTTTTTTCTGAGATGAAAACAT
ATTAATTAAA
CATGCAAATTAGAGCATGCTATCTTTAGGTGATGCAATCTATGTTTCCCCCTTTTTAAGTT
AGCAGGACT
TTTTAAAAATAAATATTGCTCTAAACTTTAATATATCGAACGTGAGAGTGGAGCTGCTTAG
TGGAAGATG
TAAGTGAGGTGGGTGTCCCATGTGCTTGGTCTCCCCTTCTGCTGTTCTCCTGTTCTTCAT
AATCCACTAC
TGCAGCAGTCCCTGAACCACTAAACTTGTTCCTTTCATTTACAAAAGAGATACCTGACAT
CCTGAGACAC
TGAGAAATGTCCTGAAGTCACACAGCTAATGGCAGAACTGGCACTAGGTCCAAATCTTG
TGATAATGAAC

ACCGTAAGGTTAGCTAGCTTCCTACTTTCCCTTGAATAGTGCTTTTCTCCCTATGTAATAT
CTTTTATTA
TGATATTTGTGGTTTAGAAGGCATATTGAGTTATTTTGCAGAATCATAATGGACCCGCAC
AAAATCTCAG
AACCATATCTGTTGACATTTTTTCTCATAGAAATATCATGGTTACCCCATTTGTTAATGAG
CATTAATGT
TTTCTGAACACTTCCAAAGATTAATCAAACATAAATATTCATTGTCTGAAAATGTCTTTAA
GATACAATT
CAGAGGTCCCTATTTCCTTTGTACATACACACTTAGAAAGAAAAGACAGAAAAGGAAGAG
GAAGGAAGGA
AATATTTTGAGAATATATTGAGAAGAATTAAGAAAACTCTTCAATGAAGTGTTAACAACCA
AACCCTACA
GACGGTATCAGAAACAGCAAATAGATATTCCTCTACCCTTTCACAGTGAGTGAGTGAGTA
CAGAAGAATG
CTCATGATAGTTTTGCCTTCATTCTACTTTCTGTGGACACAGAGTAATGAATATTTAATGG
GACATTAAA
TATGCCCTTCAAATCTATAATTTTACTTTGGTAAACGAGATTTAACATGATGTCTTTTATG
CTCCTAAAA
CATCTTTTTTCAAACTCCATTCCTTAGAACATTCTTCTACTGAGATGATCCAAGACCAAAA
GTGTTCTTT
GGTACTTGCTTATAAAGTGATAGTACATGTTAGCATATAATGTATTTTGAAGAGTGAAGTA
AATGCTATT
GATAACAGTAAAAAAAAAAAAAAAAACTAATAACAGTAAAGAAATGCTACTTGATTTTTTT
TTAAACTGG

ATTGCTCAGATTACCTGATCGTGGTGGAACCCTTTTATTAAGAGGAGGGGAAACTTTTTA
CTATCCCATA
TTTAACTGTTCTATAAAGCAAAGCACAGCTTGGGTAATAGCGTTCTGAAGGATATACTTC
TGTATTTTCT
CATAGAGTACAATTTAGTGATTATGCTTCATTTCACTATGGAAATATGTTACTGAATCTAT
CTTCATTTT
ACTGAGTTGAAATAAGGAAGGCAAAAAACTGACAGCTATGGAGTTTGCGTGTACTTCCA
TACTCGTTAAT
GCTCTCATCCACTTATTAAATAATCATAGAGCACCCATATCTTGCTTGCCACAATATCGG
GTACAAGAGG
GAATACAAAGATAGATAGGTCCTGCCCTCAGGGATTTTAAAGTCTAATTTGGGAATGGG
AATAGGGATGT
GAGTGTGTGGGGGAAGAGATTAAATTGACAGATAAAATACGAAGTGGGATGTCTTGAGT
TCTGCATGACA
GTGGGTTTCTAGGATAGGTCTGAAAATTGCTTTCATTTGCAACACATTTAGAAAGTAGCT
TTATTTGGAT
ATTACAGACAATCTAAATATATCATCAGTTTTTAAAAGTGCCTATGTGAAGTGATTTTTAA
AAAGAGCCT
ATGTGAAGGGGTAATCTTGCTTGTTCTTGTTACTAATTTCTCATAGATTGTTTTTCTGCAT
ATATAAGAA
CGAAATTATTTATTTACTATGGTTGTACGTGCCTCAAATAAACAAGAATGATATTTCCTGT
TTTATTTAC
TTATGTTGGGTAAATATGCTTATTGAATTTTTAAGAGAGGATTTTTTACCATCTCCATTTTT
CTTGTCAT

TATGTTTTGTAGCTTATTTGAGGGTGTCTAAATATAATTTCATATTTTATTGGTTCAACTTT
CACTCTGA
AGAAATCCGTATGTTAGTACATTTTGAGGTATTTTTCTTGTTCTTGTGTTGTTTAACTATG
ACTCCTAAC
TGAGTAGTCTTATATTTCAATTACAAAATACATTTTTTAAGAAAGGGAATAGAGCAGCAAA
AATGATAAG
GAAAATGTTAAAAGTTGTAATATTTCCTTTACTCTTAACAGGATTATATATAGAACATGCT
CACTTACAA
AAATAGGATGATGAAGTTTAGAGCATAAGGCAGGCTTCTTGTATATACTTATGCTGTCAA
ATGTTATATT
GTTTTTAATGGAGTCCCATTGTGTAATATTTATTTCTTTTACATTTTGTTATAAGCAAAAAA
AAAAAAAA
TTCTCCTTAGGTTATGTTCAGAGTATCAGTGTTCTTTACTCCTTACAGATATTTTGGCTTT
GGGGTATAA
TACAAGACTTGGGAAAACACTATTATGAATTTTCAGTACTGTATAAAGTGGTGATGGGAT
TTAAATGCAG
CATCACTTTCTGAAAATAAGAGAAACATTATTTGTTGTCAGTATTTCAGCATGAACTTGTT
GCCTTGTAA
ATTTTGCCTTTAAGTTTGTAATTGGTACAGATTCTGTTGTATGCTTTCTTCTATGTCTAAAA
TATTTGGC
ATGTCACATCTAGAATTCTTAATTTATGTTCTGACTTGAGAGTTAAGTGAAACATGACTGT
CGTGCACTA
TTTTAGGCATAGCACTTGCTTTTCATCTTTATACTTTCAATTAACTTTGCATTTTAAATTTC
CATGATTG

TATGAAAATAGTAACCTGGTTGCAGTATCTGAAAAAATTAAAATTAGCTTTTATTTAAAAAT
GAAAATCT
ACAATAGATTCATTAGGTTAGAAGTTCCAGAATAATTTATTATTTTATTACACCTACTATTG
TAGAATTA
CTAATAAAACAAAACAAAACTACTCCTATTTTCCTGGAATTTTGCCACCATGTGACTTATT
GGGGCAGAG
AAAACTCAGGGTTGTCTTTGAGTCTGCACAAAAGCACCAGGGAACCTGCTTAGCAAATC
GTCTGAAAACA
GGGAGCTGATGTTTGCCATTATACAAAGTTTGAGTAAACAACTTAAAATTGCTTGTTAGG
GCATAGTCTT
TGATTGAAATAAGTATGAGAATGTATTTGGCTAAATAAATGTATTTAAAATATACAAATTTT
ATTTCCCA
CTGGAAAATTAAGAAAGTAGCAGTACCAAATGAATAAAAGCTGGCAGTTGATGTCTTCAA
TAATCATTCC
TTTAAAATAAATTCACAAACACATCATTACAAGCTACTTAGAAATGTTTAGTATTCGTATCT
TAAAATGG
CACCATTGTGGTTTTCAAAGATATTTTAAACATCTTTTGTGAAACATACTATTTCTGTTTGA
CAATGCTT
TGTTCTAGCTCTGTGTGCTGATACCTACATGGAGTTTTTCTGCTATTTTAGTGAAAACAGT
AATTCTTTT
ATCTTGAGAGCTGCTTCTAAATAACAAAAAAGTTAATTGGAATGTAAGTTTTTAAAAAATG
TTAATATTA
AATAGAATTTTTATAATATGGGCATTTTTCAAAACATTTTAATGAAAATATATAGATATTTG
ACTTTCTT

TTTTTCATCTAGCCTTGCTTTATATTTCATTATTTTTCTCACTTTTTTTTCTTAATATTCCCTC
ACTATCT
TTCAACATTATCATTAGTTCCTAATTTTAAAAATAACTCTTATTTAACTTAACCGTCTGGAA
TTTAGCCT
TCTAATGAAAGAGAATCCCTTAGTACTCTCAGAGATTATATAAAGTTATTCCAATTTTGTG
TAGATGACG
AAACCAAGGATCAGAGATTAAATGACTACTAGTTACTAGCAGAACTCTTATGAAAGCCTG
GTGGTGACAC
CCAGCACTGTTCCCTGCCATATCCCCAACTTTTACTGATTAAAAATTAATTCGCATGCAT
CTAAACCTAC
CTTGAATGCACACTAACGTAATGTGCCATTCAATGATGATGATAAAATCCCACTTTTCTTT
GGGTTTCTA
CTAAAATAATTTACTCACTCAGAGTGAGGTCAATGAGAAAAACTAAACTAGGCTAAGAAA
GAGTTGTAGA
ATGGTTGTTGAGCTAAGTAGGCAACCACTGGGGTGCTGATAAAATTAATGGATAAAATTT
AGGAACTGTG
AGAGTATAGAATTTCTTAGTGCAAGTAATGATTAGAGAAGCTTCCTGACATCCCCCACCC
TTTCTGTAAG
GACTGTTCTTTCTCTTTGTACCTTGGAATGGGGGTGAAAGGTGATTTGATAGCTGAATTT
GGGACTATGT
CCAGTGGGATATTATCTAACTTTTCTCTCTTTCTCTTTTTTTTCCCCTCAGTTTCTCATTAG
TTTGTCTT
TGGCATTCATCTTCTTTTAGTGCATTAAAAAATGTTTGGCAGATCTCATCAATCCCAAGTC
ACTCTATAA

TTCCTGTATTTCTTTAGTTGTCGTTTAACCTGTCCAAACTTCTACACAATGAACTTCTTAA
CAAGATTTT
AAGTTCTCTGTATAAGAGGTTTCACCTCATAACTTCTCCAGTAATCCTTCATTTGGCACTA
TAGAGTATT
TGTTAATGGCAGAGATGATTTTTCTTTTAAAACCTAAAAAGACTAGCTGTTATTTGTATTC
TAGCTTTTA
GCTAACATATAAAGAATGTCTACTTTTGCTTTAATGCTAAATTCCGCTTGAGAAATAGTAA
CTGGGAAAG
ACAATTTGAAATATATGCCCCATAATGTGATTGTTAAATTTATTTCTGCTGTTCCATACCA
TTGCTTTGT
TTTGCTTTTGACAAACTAAGCCATTATGCTATTAGTTTGGAATATAATACTACAGCAAAAT
TAGGTAACA
ATCCCTATTTTAAAATTCCCCTAACAATAATAGAACTGCCAGCATACTTTTCTCTTTCAGT
TGTAGATGA
ATACATTCGAGAGAATATGAGCTGTATTTCATCCTAGATTTTAATATTTTCAGATGTGACT
GTATTTCCT
GATCATTGGTCCAAGTTGTCCTAAAAGAAATTTTTCTCTCCAGACCTAACAGTTTTAACTG
CAAGAGTTT
ACTGTGGGTTATGTTAATCTGAATTTTAATAGGGCCACTAAGAATCTGAGTGCCTTAGGA
GATTACCCTT
ATACCCACTGCCATCACATCCAGTCAGGCCTGTTGTGCTCTATATAAATCTTCCCAGCTG
AGGGGCAGGT
GCGGGCTAAAATCCAACTGCAATTGGCTCCCAGACATAATTTTATATTTTACAGAGAAGC
ATCTTATTGG

CTTATATGTGTTTAAAGAATGGTCTGGCTTATACATCTTCAGAAAATGAGAATTAAAAAGT
CAAAATAAT
TCTTGACATCTACAGATTGAACAAAGAACTTAGAAGAAATAATACTTTATCTTTTCATCCT
GGCATTCCT
GAGAGAAGAGAAATTGATTGTTTATCATGTTGGTTTAATTTTTCAACCCAGACAATCTGCA
GCAAGGCAC
ATGGACCCCAATTTTGATATCGTCCATACAGTTTTCATTCTATGCATGGAGCTAATTACTG
ACTTTGCCT
GTAAAGAGAGGATTGTGTGCCTAAATTTTGTCTAACAAATGCAAGCGTAGAATGACATTT
ACTAATATTT
CTATTTCTTCCATAGGCTAAATAATAGTAACTAAGTATTTTTAAGGACACAGCCCTTTTTT
TCTCTTTAT
ACAAAATGAGAGTATCTGAGCCAAAATATTAAATTCTAGTTCTTTTCCGCAATGACTAGTG
TCAAGCTCA
TGTACTCTTCTGATTCTAGACTGGAGAAGATTATTCAAACTTGATCTGTGTTTCAGGTTTT
TAAATGTCC
TAAAAACAGAAAATTAGATTCAGATCTCAAAAAAGGAATTTTGGATTGACTTTCAAAGTAC
TAATACTAA
TTATACTTTTCTTTTGGTAGCGTGACTCTTCTTATACCTAAGAACATATTACAAATGTCAA
AACCATTGC
ATTTTGACATTGCAAAACATGCCTTGAACTCTTGAACTACTGTGAAAAGAATCACCGTTG
TAAAGACTTT
TTGTAAGCTAGCTGATACTCTTAAGTATGTAAAAAGATTGTCTTTCAGCCGACAGGCCCA
AAGGAATGTA

TATAAGGAAGGAATATGAAAAAATAAATTAGGTTTTAAAATAGGAATTGGGCAATAAACT
GTATCAAAAA

TATGTAGATGGATTTTAGTAGTTGTAATTTAAATGTGGAAGGTGAAGAGAATTTCAAACTC
CAAAGAGAA

ATGAATGATATTCAGATGTTTCATTAATTTCTAGTCTGTGAAAATATGCATTTTATAGTAAT
ATGTATAG

ACTTATTTTATTTAGAAATAATAGTGTTTTAGAATTTATTAAAAACTCAGTGATAGCCTTTA
TACCAAAA

TGTTTAACTTTACCAACAGCAAGTCATAAAAGTATTTATTTTAAAGCTTTTTAATATTATCG
TGTAACTT

TCATCTGTCTTCAGATGTAAATAATTATCTGCCTAAATGTTATATTTTTATGTATGCATTTT
CTGAAAAT

GTATTGTTTTGTAAAGTGGGAAAGATAATAAATCAAGCACTTCTTGCACTTGTTTCTGTGA
AGCATATAG

AACTCTATTTTAAATAAAGGAAGATGTGTCGTA

SEQ ID NO:10 Complemento inverso de SEQ ID NO:9

TACGACACATCTTCCTTTATTTAAAATAGAGTTCTATATGCTTCACAGAAACAAGTGCAAG
AAGTGCTTGATTTATTATCTTTCCCACTTTACAAAACAATACATTTTCAGAAAATGCATAC

ATAAAAATATAACATTTAGGCAGATAATTATTTACATCTGAAGACAGATGAAAGTTACACG
ATAATATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTATGACTTGCTGTTGGTAAAGTTAAACATT
TTGGTATAAAGGCTATCACTGAGTTTTTAATAAATTCTAAAACACTATTATTTCTAAATAAA
ATAAGTCTATACATATTACTATAAAATGCATATTTTCACAGACTAGAAATTAATGAAACATC
TGAATATCATTCATTTCTCTTTGGAGTTTGAAATTCTCTTCACCTTCCACATTTAAATTACA

ACTACTAAAATCCATCTACATATTTTTGATACAGTTTATTGCCCAATTCCTATTTTAAAACC

TAATTTATTTTTTCATATTCCTTCCTTATATACATTCCTTTGGGCCTGTCGGCTGAAAGAC

AATCTTTTTACATACTTAAGAGTATCAGCTAGCTTACAAAAAGTCTTTACAACGGTGATTC

TTTTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGCATGTTTTGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTG

ACATTTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAGTCACGCTACCAAAAGAAAAGTATAATTA

GTATTAGTACTTTGAAAGTCAATCCAAAATTCCTTTTTTGAGATCTGAATCTAATTTTCTGT

TTTTAGGACATTTAAAAACCTGAAACACAGATCAAGTTTGAATAATCTTCTCCAGTCTAGA

ATCAGAAGAGTACATGAGCTTGACACTAGTCATTGCGGAAAAGAACTAGAATTTAATATT

TTGGCTCAGATACTCTCATTTTGTATAAAGAGAAAAAAAGGGCTGTGTCCTTAAAAATAC

TTAGTTACTATTATTTAGCCTATGGAAGAAATAGAAATATTAGTAAATGTCATTCTACGCT

TGCATTTGTTAGACAAAATTTAGGCACACAATCCTCTCTTTACAGGCAAAGTCAGTAATTA

GCTCCATGCATAGAATGAAAACTGTATGGACGATATCAAAATTGGGGTCCATGTGCCTT

GCTGCAGATTGTCTGGGTTGAAAAATTAAACCAACATGATAAACAATCAATTTCTCTTCTC

TCAGGAATGCCAGGATGAAAAGATAAAGTATTATTTCTTCTAAGTTCTTTGTTCAATCTGT

AGATGTCAAGAATTATTTTGACTTTTTAATTCTCATTTTCTGAAGATGTATAAGCCAGACC

ATTCTTTAAACACATATAAGCCAATAAGATGCTTCTCTGTAAAATATAAAATTATGTCTGG

GAGCCAATTGCAGTTGGATTTTAGCCCGCACCTGCCCCTCAGCTGGGAAGATTTATATA

GAGCACAACAGGCCTGACTGGATGTGATGGCAGTGGGTATAAGGGTAATCTCCTAAGG

CACTCAGATTCTTAGTGGCCCTATTAAAATTCAGATTAACATAACCCACAGTAAACTCTTG

CAGTTAAAACTGTTAGGTCTGGAGAGAAAAATTTCTTTTAGGACAACTTGGACCAATGAT

CAGGAAATACAGTCACATCTGAAAATATTAAAATCTAGGATGAAATACAGCTCATATTCTC

TCGAATGTATTCATCTACAACTGAAAGAGAAAAGTATGCTGGCAGTTCTATTATTGTTAG

GGGAATTTTAAAATAGGGATTGTTACCTAATTTTGCTGTAGTATTATATTCCAAACTAATA

GCATAATGGCTTAGTTTGTCAAAAGCAAAACAAAGCAATGGTATGGAACAGCAGAAATAA

ATTTAACAATCACATTATGGGGCATATATTTCAAATTGTCTTTCCCAGTTACTATTTCTCAA

GCGGAATTTAGCATTAAAGCAAAAGTAGACATTCTTTATATGTTAGCTAAAAGCTAGAATA

CAAATAACAGCTAGTCTTTTTAGGTTTTAAAAGAAAAATCATCTCTGCCATTAACAAATAC

TCTATAGTGCCAAATGAAGGATTACTGGAGAAGTTATGAGGTGAAACCTCTTATACAGAG

AACTTAAAATCTTGTTAAGAAGTTCATTGTGTAGAAGTTTGGACAGGTTAAACGACAACT

AAAGAAATACAGGAATTATAGAGTGACTTGGGATTGATGAGATCTGCCAAACATTTTTTA

ATGCACTAAAAGAAGATGAATGCCAAAGACAAACTAATGAGAAACTGAGGGGAAAAAAA

AGAGAAAGAGAGAAAAGTTAGATAATATCCCACTGGACATAGTCCCAAATTCAGCTATCA

AATCACCTTTCACCCCCATTCCAAGGTACAAAGAGAAAGAACAGTCCTTACAGAAAGGG

TGGGGGATGTCAGGAAGCTTCTCTAATCATTACTTGCACTAAGAAATTCTATACTCTCAC

AGTTCCTAAATTTTATCCATTAATTTTATCAGCACCCCAGTGGTTGCCTACTTAGCTCAAC

AACCATTCTACAACTCTTTCTTAGCCTAGTTTAGTTTTTCTCATTGACCTCACTCTGAGTG

AGTAAATTATTTTAGTAGAAACCCAAAGAAAAGTGGGATTTTATCATCATCATTGAATGGC

ACATTACGTTAGTGTGCATTCAAGGTAGGTTTAGATGCATGCGAATTAATTTTTAATCAGT

AAAAGTTGGGGATATGGCAGGGAACAGTGCTGGGTGTCACCACCAGGCTTTCATAAGA

GTTCTGCTAGTAACTAGTAGTCATTTAATCTCTGATCCTTGGTTTCGTCATCTACACAAAA

TTGGAATAACTTTATATAATCTCTGAGAGTACTAAGGGATTCTCTTTCATTAGAAGGCTAA

ATTCCAGACGGTTAAGTTAAATAAGAGTTATTTTTAAAATTAGGAACTAATGATAATGTTG

AAAGATAGTGAGGGAATATTAAGAAAAAAAGTGAGAAAAATAATGAAATATAAAGCAAGG

CTAGATGAAAAAAAGAAAGTCAAATATCTATATATTTTCATTAAAATGTTTTGAAAAATGC

CCATATTATAAAAATTCTATTTAATATTAACATTTTTTAAAAACTTACATTCCAATTAACTTT

TTTGTTATTTAGAAGCAGCTCTCAAGATAAAAGAATTACTGTTTTCACTAAAATAGCAGAA

AAACTCCATGTAGGTATCAGCACACAGAGCTAGAACAAAGCATTGTCAAACAGAAATAGT

ATGTTTCACAAAAGATGTTTAAAATATCTTTGAAAACCACAATGGTGCCATTTTAAGATAC

GAATACTAAACATTTCTAAGTAGCTTGTAATGATGTGTTTGTGAATTTATTTTAAAGGAAT

GATTATTGAAGACATCAACTGCCAGCTTTTATTCATTTGGTACTGCTACTTTCTTAATTTT

CCAGTGGGAAATAAAATTTGTATATTTTAAATACATTTATTTAGCCAAATACATTCTCATAC

TTATTTCAATCAAAGACTATGCCCTAACAAGCAATTTTAAGTTGTTTACTCAAACTTTGTAT
AATGGCAAACATCAGCTCCCTGTTTTCAGACGATTTGCTAAGCAGGTTCCCTGGTGCTTT
TGTGCAGACTCAAAGACAACCCTGAGTTTTCTCTGCCCCAATAAGTCACATGGTGGCAA
AATTCCAGGAAAATAGGAGTAGTTTTGTTTTGTTTTATTAGTAATTCTACAATAGTAGGTG
TAATAAAATAATAAATTATTCTGGAACTTCTAACCTAATGAATCTATTGTAGATTTTCATTT
TTAAATAAAAGCTAATTTTAATTTTTTCAGATACTGCAACCAGGTTACTATTTTCATACAAT
CATGGAAATTTAAAATGCAAAGTTAATTGAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTATGC
CTAAAATAGTGCACGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCAAGTCAGAACATAAATTAAGA
ATTCTAGATGTGACATGCCAAATATTTTAGACATAGAAGAAAGCATACAACAGAATCTGT
ACCAATTACAAACTTAAAGGCAAAATTTACAAGGCAACAAGTTCATGCTGAAATACTGAC
AACAAATAATGTTTCTCTTATTTTCAGAAAGTGATGCTGCATTTAAATCCCATCACCACTT
TATACAGTACTGAAAATTCATAATAGTGTTTTCCCAAGTCTTGTATTATACCCCAAAGCCA
AAATATCTGTAAGGAGTAAAGAACACTGATACTCTGAACATAACCTAAGGAGAATTTTTTT
TTTTTTTGCTTATAACAAAATGTAAAAGAAATAAATATTACACAATGGGACTCCATTAAAAA
CAATATAACATTTGACAGCATAAGTATATACAAGAAGCCTGCCTTATGCTCTAAACTTCAT
CATCCTATTTTTGTAAGTGAGCATGTTCTATATATAATCCTGTTAAGAGTAAAGGAAATAT
TACAACTTTTAACATTTTCCTTATCATTTTTGCTGCTCTATTCCCTTTCTTAAAAAATGTAT
TTTGTAATTGAAATATAAGACTACTCAGTTAGGAGTCATAGTTAAACAACACAAGAACAA
GAAAAATACCTCAAAATGTACTAACATACGGATTTCTTCAGAGTGAAAGTTGAACCAATA
AAATATGAAATTATATTTAGACACCCTCAAATAAGCTACAAAACATAATGACAAGAAAAAT
GGAGATGGTAAAAAATCCTCTCTTAAAAATTCAATAAGCATATTTACCCAACATAAGTAAA
TAAAACAGGAAATATCATTCTTGTTTATTTGAGGCACGTACAACCATAGTAAATAAATAAT
TTCGTTCTTATATATGCAGAAAAACAATCTATGAGAAATTAGTAACAAGAACAAGCAAGAT
TACCCCTTCACATAGGCTCTTTTTAAAAATCACTTCACATAGGCACTTTTAAAAACTGATG
ATATATTTAGATTGTCTGTAATATCCAAATAAAGCTACTTTCTAAATGTGTTGCAAATGAA

AGCAATTTTCAGACCTATCCTAGAAACCCACTGTCATGCAGAACTCAAGACATCCCACTT
CGTATTTTATCTGTCAATTTAATCTCTTCCCCCACACACTCACATCCCTATTCCCATTCCC
AAATTAGACTTTAAAATCCCTGAGGGCAGGACCTATCTATCTTTGTATTCCCTCTTGTAC
CCGATATTGTGGCAAGCAAGATATGGGTGCTCTATGATTATTTAATAAGTGGATGAGAGC
ATTAACGAGTATGGAAGTACACGCAAACTCCATAGCTGTCAGTTTTTTGCCTTCCTTATTT
CAACTCAGTAAAATGAAGATAGATTCAGTAACATATTTCCATAGTGAAATGAAGCATAATC
ACTAAATTGTACTCTATGAGAAAATACAGAAGTATATCCTTCAGAACGCTATTACCCAAG
CTGTGCTTTGCTTTATAGAACAGTTAAATATGGGATAGTAAAAAGTTTCCCCTCCTCTTAA
TAAAAGGGTTCCACCACGATCAGGTAATCTGAGCAATCCAGTTTAAAAAAAAATCAAGTA
GCATTTCTTTACTGTTATTAGTTTTTTTTTTTTTTTTACTGTTATCAATAGCATTTACTTCA
CTCTTCAAAATACATTATATGCTAACATGTACTATCACTTTATAAGCAAGTACCAAAGAAC
ACTTTTGGTCTTGGATCATCTCAGTAGAAGAATGTTCTAAGGAATGGAGTTTGAAAAAAG
ATGTTTTAGGAGCATAAAAGACATCATGTTAAATCTCGTTTACCAAAGTAAAATTATAGAT
TTGAAGGGCATATTTAATGTCCCATTAAATATTCATTACTCTGTGTCCACAGAAAGTAGAA
TGAAGGCAAAACTATCATGAGCATTCTTCTGTACTCACTCACTCACTGTGAAAGGGTAGA
GGAATATCTATTTGCTGTTTCTGATACCGTCTGTAGGGTTTGGTTGTTAACACTTCATTGA
AGAGTTTTCTTAATTCTTCTCAATATATTCTCAAAATATTTCCTTCCTTCCTCTTCCTTTTC
TGTCTTTTCTTTCTAAGTGTGTATGTACAAAGGAAATAGGGACCTCTGAATTGTATCTTAA
AGACATTTTCAGACAATGAATATTTATGTTTGATTAATCTTTGGAAGTGTTCAGAAAACAT
TAATGCTCATTAACAAATGGGGTAACCATGATATTTCTATGAGAAAAAATGTCAACAGATA
TGGTTCTGAGATTTTGTGCGGGTCCATTATGATTCTGCAAAATAACTCAATATGCCTTCT
AAACCACAAATATCATAATAAAAGATATTACATAGGGAGAAAAGCACTATTCAAGGGAAA
GTAGGAAGCTAGCTAACCTTACGGTGTTCATTATCACAAGATTTGGACCTAGTGCCAGTT
CTGCCATTAGCTGTGTGACTTCAGGACATTTCTCAGTGTCTCAGGATGTCAGGTATCTCT
TTTGTAAATGAAAGGAACAAGTTTAGTGGTTCAGGGACTGCTGCAGTAGTGGATTATGAA

GAACAGGAGAACAGCAGAAGGGGAGACCAAGCACATGGGACACCCACCTCACTTACAT

CTTCCACTAAGCAGCTCCACTCTCACGTTCGATATATTAAAGTTTAGAGCAATATTTATTT

TTAAAAAGTCCTGCTAACTTAAAAAGGGGGAAACATAGATTGCATCACCTAAAGATAGCA

TGCTCTAATTTGCATGTTTAATTAATATGTTTTCATCTCAGAAAAAAATGTTTTTACATCTT

TTCCTGTTCATTCATGTGCTCTTGGTTCAAGTAAAATAAAAACTTAATGACTATAACATTTT

TATAGAGCTTATTTTATACTTTTGTAATATATTTCTTCCTTATTAAATAAAAAGATGAGTTG

AGGTGTTGCTTTCAAAATAAAATTAAACATAACATAGAGATTGGATGAAGTCAACTCCTG

CCCATGCTTAACTTTAGAGTTATCTTTTCATGCTGCCTTATGGGCACTTAAATACTGTACT

GTCTTATCTTTGAGGTAGAACAAAAAAAAAATGGCAAAAACATTCACATAAAGGGGAAAA

TGGAAAAGAAAGCTATGAGAGATTTCTTTTTAACATAATTATCATCATTAGGCTTTGCAGT

CTTCTTTGACACAAAGTTGAGATATAGTCTTCTTAATACGAAGAGCAGTTAGGCGGGCC

GCTCCGTTGGCATACCAACACTCACGCATTATTCTCCCCATGACTCGGAGTGCTTCACA

ACTTTGCCACTGGTTTGGGATACTTGGTCGAAACTTCTGGTCACAAACAACCTTTCTCAT

TTCCTCTATCGAGGGATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAATTGGTACTCCTCAAC

AATTCCTCCGACTGAACACCTCCGGGCTATTTCCCAGTAAACCAGACCAACAGAATAGA

TGTCAGCTCGTTTGAAGGACTCAAAGATATTCACATTCATTGTATCATCAAGCATTTCAG

GAGCCATATACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGAGGTATGTCGATAGTGTTCAGTA

TTGAATCATGCTTCACAGCCAACCCTAAGTCCGCTATGGCACAAGTTTCACACTTTTTCA

CTAAGATATTCTTTGATTTTATGTCTCGATGAGCAATAGCAGGTTTACCTTGTGTACCAAC

AATCTCCATATGAAGGTGTGCCAGACCACTAGCAATTGAGAGCGCCAGCTTGATCATTC

CAGCCACGGTCACTATATTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGTTCATGATATT

CAGATACCAGCCAAAGTTGAGTCCAAGTTCCATTATCTTTGTTGTCAGCAGCAATGAAAC

CAAGGATGTTTTCATGTCGCAGCATGACCGTCTGGTAAATTTCTGCCTCACGAAACCAA

GATCTTTCATCTCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCACATCTTCCCCACACCATCTTCCA

TGCCACACCTCACCAAATCTACCTTTTCCTACTATTTCCTGAAGCACAATCGTCCTTGCA

ATTGTCCTTTGAACCAACAGAGGTAGACCAGAGCCAGATCCAGAGGCGGTCACATCATA
AATCAGATCTTTCAGAGTTTTTCCAGCATTTACCAGATTGCACTCAGAGAGTGGTTCCTC
CACATTTGGTCTCTTTTTCTTCCTGTAGGAGCACTGTCGACCCTGGCATGCCCATACTGT
CAGCATCGCAGCTATGGACAGGAGGCAAACAGGCACAGTAATAATGATGGCCAGCTCC
ATGGGTCCAAGTTTTGGGGCATTTGGTGATGCTGTTGGAAGGTGCAGTGTTATGTTGTT
GCAAAAATCTGTGAAGCAGCATTCGGTTTTGGTAACATTGTTGGAACTATGACAGAAGAC
TTGAGCATTCAGTTCTGGAAGGGAGACACAGGATTTGATCACCTGCTCTTTTCCATTGGT
TAGCATGACTGATGCCCAACATGCTCCTTCTGTTTGGCAGGTGAAGTTTGAAGAATCAC
ACAAAAGACATACACACTTCAGTCCTGGCGAGAGCTCGGCGGCCGCTGCGAGCAGCAG
GAGAGCCTGGCGGAGCGCTGAGCAGAGCGCCCGGGTCATCGCCACCAGGCGGCCGC
GCCGGGGCTGCGAGGCCCCAGAGCAGAGCGAGGCAGCCGGGGCAGCACGGCCCGCT
TTGAAGTTCCCGGGCCGCGGGAGGGGAGCGCGGCACCGACACCCTTTTGAAGTGCGC
GGTTGGCTCTAGTCAGTGTGGGCGCCCCCCTCCCCGGCCGCCCCCATCCCACGCCCC
CTGCGGCTGGCGGTGCGCGGCGCTCCTGCCACT

SEQ ID NO:11

>NM_001111031,2 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) de Homo sapiens, variante de transcripción 2, ARNm

GTTGCGCTGCCGTCGGGCAGGTGGCCGAGCCCCGCGGGAGCTGTCGTCGGGGCCGA
ATTCACTGCGCCAA
GGTCCAGCGGAAAGCTGGGGCATCCCGGCGACCGCAGGGTGTCCCTTCGCAAATTCAT
CAGGCGAAGGGG
AGGCGGAAGCTCCTGGCCGCTGCTCTGGGGGAGGGCTCCGAGCTCCAACCTGCAAGT
CCAGGACTGAAGT

GTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTCACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGG
CATCAGTCAT
GCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATG
CTCAAGTCTTC
TGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAAC
ATAACACTGC
ACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATT
ATTACTGTGCC
TGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGGTCGACAGT
GCTCCTACAGG
AAGAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAATGCTGG
AAAAACTCTGA
AAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTGGTTC
AAAGGACAAT
TGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGC
ATGGAAGATGG
TGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCG
TGAGGCAGAAA
TTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACA
AAGATAATGG
AACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTA
TTTGAATAGA
AATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGC
ACACCTTCATA

TGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGA
ATATCTTAGT
GAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAA
TACTGAACACT
ATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCT
TGATGATACAA
TGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTT
ACTGGGAAAT
AGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACA
TGGTGCCTTCA
GATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTAT
CCCAAACCAGT
GGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGC
CAACGGAGCGGC
CCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTG
CAAAGCCTAA
TGATGATAATTATGTTAAAAAGAAATCTCTCATAGCTTTCTTTTCCATTTTCCCCTTTATGT
GAATGTTT
TTGCCATTTTTTTTTTGTTCTACCTCAAAGATAAGACAGTACAGTATTTAAGTGCCCATAA
GGCAGCATG
AAAAGATAACTCTAAAGTTAAGCATGGGCAGGAGTTGACTTCATCCAATCTCTATGTTAT
GTTTAATTTT
ATTTTGAAAGCAACACCTCAACTCATCTTTTTATTTAATAAGGAAGAAATATATTACAAAA
GTATAAAAT

AAGCTCTATAAAAATGTTATAGTCATTAAGTTTTTATTTTACTTGAACCAAGAGCACATGA
ATGAACAGG
AAAAGATGTAAAAACATTTTTTTCTGAGATGAAAACATATTAATTAAACATGCAAATTAGA
GCATGCTAT
CTTTAGGTGATGCAATCTATGTTTCCCCCTTTTTAAGTTAGCAGGACTTTTTAAAAATAAA
TATTGCTCT
AAACTTTAATATATCGAACGTGAGAGTGGAGCTGCTTAGTGGAAGATGTAAGTGAGGTG
GGTGTCCCATG
TGCTTGGTCTCCCCTTCTGCTGTTCTCCTGTTCTTCATAATCCACTACTGCAGCAGTCCC
TGAACCACTA
AACTTGTTCCTTTCATTTACAAAAGAGATACCTGACATCCTGAGACACTGAGAAATGTCC
TGAAGTCACA
CAGCTAATGGCAGAACTGGCACTAGGTCCAAATCTTGTGATAATGAACACCGTAAGGTT
AGCTAGCTTCC
TACTTTCCCTTGAATAGTGCTTTTCTCCCTATGTAATATCTTTTATTATGATATTTGTGGTT
TAGAAGGC
ATATTGAGTTATTTTGCAGAATCATAATGGACCCGCACAAAATCTCAGAACCATATCTGTT
GACATTTTT
TCTCATAGAAATATCATGGTTACCCCATTTGTTAATGAGCATTAATGTTTTCTGAACACTT
CCAAAGATT
AATCAAACATAAATATTCATTGTCTGAAAATGTCTTTAAGATACAATTCAGAGGTCCCTAT
TTCCTTTGT
ACATACACACTTAGAAAGAAAAGACAGAAAAGGAAGAGGAAGGAAGGAAATATTTTGAG
AATATATTGAG

AAGAATTAAGAAAACTCTTCAATGAAGTGTTAACAACCAAACCCTACAGACGGTATCAGA
AACAGCAAAT
AGATATTCCTCTACCCTTTCACAGTGAGTGAGTGAGTACAGAAGAATGCTCATGATAGTT
TTGCCTTCAT
TCTACTTTCTGTGGACACAGAGTAATGAATATTTAATGGGACATTAAATATGCCCTTCAAA
TCTATAATT
TTACTTTGGTAAACGAGATTTAACATGATGTCTTTTATGCTCCTAAAACATCTTTTTTCAAA
CTCCATTC
CTTAGAACATTCTTCTACTGAGATGATCCAAGACCAAAAGTGTTCTTTGGTACTTGCTTAT
AAAGTGATA
GTACATGTTAGCATATAATGTATTTTGAAGAGTGAAGTAAATGCTATTGATAACAGTAAAA
AAAAAAAAA
AAAACTAATAACAGTAAAGAAATGCTACTTGATTTTTTTTTAAACTGGATTGCTCAGATTA
CCTGATCGT
GGTGGAACCCTTTTATTAAGAGGAGGGGAAACTTTTTACTATCCCATATTTAACTGTTCT
ATAAAGCAAA
GCACAGCTTGGGTAATAGCGTTCTGAAGGATATACTTCTGTATTTTCTCATAGAGTACAA
TTTAGTGATT
ATGCTTCATTTCACTATGGAAATATGTTACTGAATCTATCTTCATTTTACTGAGTTGAAATA
AGGAAGGC
AAAAAACTGACAGCTATGGAGTTTGCGTGTACTTCCATACTCGTTAATGCTCTCATCCAC
TTATTAAATA
ATCATAGAGCACCCATATCTTGCTTGCCACAATATCGGGTACAAGAGGGAATACAAAGA
TAGATAGGTCC

TGCCCTCAGGGATTTTAAAGTCTAATTTGGGAATGGGAATAGGGATGTGAGTGTGTGGG
GGAAGAGATTA
AATTGACAGATAAAATACGAAGTGGGATGTCTTGAGTTCTGCATGACAGTGGGTTTCTAG
GATAGGTCTG
AAAATTGCTTTCATTTGCAACACATTTAGAAAGTAGCTTTATTTGGATATTACAGACAATC
TAAATATAT
CATCAGTTTTTAAAAGTGCCTATGTGAAGTGATTTTTAAAAAGAGCCTATGTGAAGGGGT
AATCTTGCTT
GTTCTTGTTACTAATTTCTCATAGATTGTTTTTCTGCATATATAAGAACGAAATTATTTATT
TACTATGG
TTGTACGTGCCTCAAATAAACAAGAATGATATTTCCTGTTTTATTTACTTATGTTGGGTAA
ATATGCTTA
TTGAATTTTTAAGAGAGGATTTTTTACCATCTCCATTTTTCTTGTCATTATGTTTTGTAGCT
TATTTGAG
GGTGTCTAAATATAATTTCATATTTTATTGGTTCAACTTTCACTCTGAAGAAATCCGTATG
TTAGTACAT
TTTGAGGTATTTTTCTTGTTCTTGTGTTGTTTAACTATGACTCCTAACTGAGTAGTCTTATA
TTTCAATT
ACAAAATACATTTTTTAAGAAAGGGAATAGAGCAGCAAAAATGATAAGGAAAATGTTAAA
AGTTGTAATA
TTTCCTTTACTCTTAACAGGATTATATATAGAACATGCTCACTTACAAAAATAGGATGATG
AAGTTTAGA
GCATAAGGCAGGCTTCTTGTATATACTTATGCTGTCAAATGTTATATTGTTTTTAATGGAG
TCCCATTGT

GTAATATTTATTTCTTTTACATTTTGTTATAAGCAAAAAAAAAAAAAAATTCTCCTTAGGTTA
TGTTCAGA
GTATCAGTGTTCTTTACTCCTTACAGATATTTTGGCTTTGGGGTATAATACAAGACTTGG
GAAAACACTA
TTATGAATTTTCAGTACTGTATAAAGTGGTGATGGGATTTAAATGCAGCATCACTTTCTGA
AAATAAGAG
AAACATTATTTGTTGTCAGTATTTCAGCATGAACTTGTTGCCTTGTAAATTTTGCCTTTAA
GTTTGTAAT
TGGTACAGATTCTGTTGTATGCTTTCTTCTATGTCTAAAATATTTGGCATGTCACATCTAG
AATTCTTAA
TTTATGTTCTGACTTGAGAGTTAAGTGAAACATGACTGTCGTGCACTATTTTAGGCATAG
CACTTGCTTT
TCATCTTTATACTTTCAATTAACTTTGCATTTTAAATTTCCATGATTGTATGAAAATAGTAA
CCTGGTTG
CAGTATCTGAAAAAATTAAAATTAGCTTTTATTTAAAAATGAAAATCTACAATAGATTCATT
AGGTTAGA
AGTTCCAGAATAATTTATTATTTTATTACACCTACTATTGTAGAATTACTAATAAAACAAAA
CAAAACTA
CTCCTATTTTCCTGGAATTTTGCCACCATGTGACTTATTGGGGCAGAGAAAACTCAGGGT
TGTCTTTGAG
TCTGCACAAAAGCACCAGGGAACCTGCTTAGCAAATCGTCTGAAAACAGGGAGCTGATG
TTTGCCATTAT
ACAAAGTTTGAGTAAACAACTTAAAATTGCTTGTTAGGGCATAGTCTTTGATTGAAATAAG
TATGAGAAT

GTATTTGGCTAAATAAATGTATTTAAAATATACAAATTTTATTTCCCACTGGAAAATTAAGA
AAGTAGCA
GTACCAAATGAATAAAAGCTGGCAGTTGATGTCTTCAATAATCATTCCTTTAAAATAAATT
CACAAACAC
ATCATTACAAGCTACTTAGAAATGTTTAGTATTCGTATCTTAAAATGGCACCATTGTGGTT
TTCAAAGAT
ATTTTAAACATCTTTTGTGAAACATACTATTTCTGTTTGACAATGCTTTGTTCTAGCTCTGT
GTGCTGAT
ACCTACATGGAGTTTTTCTGCTATTTTAGTGAAAACAGTAATTCTTTTATCTTGAGAGCTG
CTTCTAAAT
AACAAAAAAGTTAATTGGAATGTAAGTTTTTAAAAAATGTTAATATTAAATAGAATTTTTAT
AATATGGG
CATTTTTCAAAACATTTTAATGAAAATATATAGATATTTGACTTTCTTTTTTTCATCTAGCCT
TGCTTTA
TATTTCATTATTTTTCTCACTTTTTTTTCTTAATATTCCCTCACTATCTTTCAACATTATCATT
AGTTCCT
AATTTTAAAAATAACTCTTATTTAACTTAACCGTCTGGAATTTAGCCTTCTAATGAAAGAG
AATCCCTTA
GTACTCTCAGAGATTATATAAAGTTATTCCAATTTTGTGTAGATGACGAAACCAAGGATC
AGAGATTAAA
TGACTACTAGTTACTAGCAGAACTCTTATGAAAGCCTGGTGGTGACACCCAGCACTGTT
CCCTGCCATAT
CCCCAACTTTTACTGATTAAAAATTAATTCGCATGCATCTAAACCTACCTTGAATGCACAC
TAACGTAAT

GTGCCATTCAATGATGATGATAAAATCCCACTTTTCTTTGGGTTTCTACTAAAATAATTTA
CTCACTCAG
AGTGAGGTCAATGAGAAAAACTAAACTAGGCTAAGAAAGAGTTGTAGAATGGTTGTTGA
GCTAAGTAGGC
AACCACTGGGGTGCTGATAAAATTAATGGATAAAATTTAGGAACTGTGAGAGTATAGAAT
TTCTTAGTGC
AAGTAATGATTAGAGAAGCTTCCTGACATCCCCCACCCTTTCTGTAAGGACTGTTCTTTC
TCTTTGTACC
TTGGAATGGGGGTGAAAGGTGATTTGATAGCTGAATTTGGGACTATGTCCAGTGGGATA
TTATCTAACTT
TTCTCTCTTTCTCTTTTTTTTCCCCTCAGTTTCTCATTAGTTTGTCTTTGGCATTCATCTTC
TTTTAGTG
CATTAAAAAATGTTTGGCAGATCTCATCAATCCCAAGTCACTCTATAATTCCTGTATTTCT
TTAGTTGTC
GTTTAACCTGTCCAAACTTCTACACAATGAACTTCTTAACAAGATTTTAAGTTCTCTGTAT
AAGAGGTTT
CACCTCATAACTTCTCCAGTAATCCTTCATTTGGCACTATAGAGTATTTGTTAATGGCAGA
GATGATTTT
TCTTTTAAAACCTAAAAAGACTAGCTGTTATTTGTATTCTAGCTTTTAGCTAACATATAAAG
AATGTCTA
CTTTTGCTTTAATGCTAAATTCCGCTTGAGAAATAGTAACTGGGAAAGACAATTTGAAATA
TATGCCCCA
TAATGTGATTGTTAAATTTATTTCTGCTGTTCCATACCATTGCTTTGTTTTGCTTTTGACAA
ACTAAGCC

ATTATGCTATTAGTTTGGAATATAATACTACAGCAAAATTAGGTAACAATCCCTATTTTAA
AATTCCCCT
AACAATAATAGAACTGCCAGCATACTTTTCTCTTTCAGTTGTAGATGAATACATTCGAGA
GAATATGAGC
TGTATTTCATCCTAGATTTTAATATTTTCAGATGTGACTGTATTTCCTGATCATTGGTCCA
AGTTGTCCT
AAAAGAAATTTTTCTCTCCAGACCTAACAGTTTTAACTGCAAGAGTTTACTGTGGGTTATG
TTAATCTGA
ATTTTAATAGGGCCACTAAGAATCTGAGTGCCTTAGGAGATTACCCTTATACCCACTGCC
ATCACATCCA
GTCAGGCCTGTTGTGCTCTATATAAATCTTCCCAGCTGAGGGGCAGGTGCGGGCTAAAA
TCCAACTGCAA
TTGGCTCCCAGACATAATTTTATATTTTACAGAGAAGCATCTTATTGGCTTATATGTGTTT
AAAGAATGG
TCTGGCTTATACATCTTCAGAAAATGAGAATTAAAAAGTCAAAATAATTCTTGACATCTAC
AGATTGAAC
AAAGAACTTAGAAGAAATAATACTTTATCTTTTCATCCTGGCATTCCTGAGAGAAGAGAA
ATTGATTGTT
TATCATGTTGGTTTAATTTTTCAACCCAGACAATCTGCAGCAAGGCACATGGACCCCAAT
TTTGATATCG
TCCATACAGTTTTCATTCTATGCATGGAGCTAATTACTGACTTTGCCTGTAAAGAGAGGA
TTGTGTGCCT
AAATTTTGTCTAACAAATGCAAGCGTAGAATGACATTTACTAATATTTCTATTTCTTCCATA
GGCTAAAT

AATAGTAACTAAGTATTTTTAAGGACACAGCCCTTTTTTTCTCTTTATACAAAATGAGAGT
ATCTGAGCC
AAAATATTAAATTCTAGTTCTTTTCCGCAATGACTAGTGTCAAGCTCATGTACTCTTCTGA
TTCTAGACT
GGAGAAGATTATTCAAACTTGATCTGTGTTTCAGGTTTTTAAATGTCCTAAAAACAGAAAA
TTAGATTCA
GATCTCAAAAAAGGAATTTTGGATTGACTTTCAAAGTACTAATACTAATTATACTTTTCTTT
TGGTAGCG
TGACTCTTCTTATACCTAAGAACATATTACAAATGTCAAAACCATTGCATTTTGACATTGC
AAAACATGC
CTTGAACTCTTGAACTACTGTGAAAAGAATCACCGTTGTAAAGACTTTTTGTAAGCTAGC
TGATACTCTT
AAGTATGTAAAAAGATTGTCTTTCAGCCGACAGGCCCAAAGGAATGTATATAAGGAAGG
AATATGAAAAA
ATAAATTAGGTTTTAAAATAGGAATTGGGCAATAAACTGTATCAAAAATATGTAGATGGAT
TTTAGTAGT
TGTAATTTAAATGTGGAAGGTGAAGAGAATTTCAAACTCCAAAGAGAAATGAATGATATT
CAGATGTTTC
ATTAATTTCTAGTCTGTGAAAATATGCATTTTATAGTAATATGTATAGACTTATTTTATTTA
GAAATAAT
AGTGTTTTAGAATTTATTAAAAACTCAGTGATAGCCTTTATACCAAAATGTTTAACTTTACC
AACAGCAA
GTCATAAAAGTATTTATTTTAAAGCTTTTTAATATTATCGTGTAACTTTCATCTGTCTTCAG
ATGTAAAT

AATTATCTGCCTAAATGTTATATTTTTATGTATGCATTTTCTGAAAATGTATTGTTTTGTAA

AGTGGGAA

AGATAATAAATCAAGCACTTCTTGCACTTGTTTCTGTGAAGCATATAGAACTCTATTTTAA

ATAAAGGAA

GATGTGTCGTA

SEQ ID NO:12 Complemento inverso de SEQ ID NO:11

TACGACACATCTTCCTTTATTTAAAATAGAGTTCTATATGCTTCACAGAAACAAGTGCAAG

AAGTGCTTGATTTATTATCTTTCCCACTTTACAAAACAATACATTTTCAGAAAATGCATAC

ATAAAAATATAACATTTAGGCAGATAATTATTTACATCTGAAGACAGATGAAAGTTACACG

ATAATATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTATGACTTGCTGTTGGTAAAGTTAAACATT

TTGGTATAAAGGCTATCACTGAGTTTTTAATAAATTCTAAAACACTATTATTTCTAAATAAA

ATAAGTCTATACATATTACTATAAAATGCATATTTTCACAGACTAGAAATTAATGAAACATC

TGAATATCATTCATTTCTCTTTGGAGTTTGAAATTCTCTTCACCTTCCACATTTAAATTACA

ACTACTAAAATCCATCTACATATTTTTGATACAGTTTATTGCCCAATTCCTATTTTAAAACC

TAATTTATTTTTTCATATTCCTTCCTTATATACATTCCTTTGGGCCTGTCGGCTGAAAGAC

AATCTTTTTACATACTTAAGAGTATCAGCTAGCTTACAAAAAGTCTTTACAACGGTGATTC

TTTTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGCATGTTTTGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTG

ACATTTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAGTCACGCTACCAAAAGAAAAGTATAATTA

GTATTAGTACTTTGAAAGTCAATCCAAAATTCCTTTTTTGAGATCTGAATCTAATTTTCTGT

TTTTAGGACATTTAAAAACCTGAAACACAGATCAAGTTTGAATAATCTTCTCCAGTCTAGA

ATCAGAAGAGTACATGAGCTTGACACTAGTCATTGCGGAAAAGAACTAGAATTTAATATT

TTGGCTCAGATACTCTCATTTTGTATAAAGAGAAAAAAAGGGCTGTGTCCTTAAAAATAC

TTAGTTACTATTATTTAGCCTATGGAAGAAATAGAAATATTAGTAAATGTCATTCTACGCT

TGCATTTGTTAGACAAAATTTAGGCACACAATCCTCTCTTTACAGGCAAAGTCAGTAATTA

GCTCCATGCATAGAATGAAAACTGTATGGACGATATCAAAATTGGGGTCCATGTGCCTT

GCTGCAGATTGTCTGGGTTGAAAAATTAAACCAACATGATAAACAATCAATTTCTCTTCTC

TCAGGAATGCCAGGATGAAAAGATAAAGTATTATTTCTTCTAAGTTCTTTGTTCAATCTGT

AGATGTCAAGAATTATTTTGACTTTTTAATTCTCATTTTCTGAAGATGTATAAGCCAGACC

ATTCTTTAAACACATATAAGCCAATAAGATGCTTCTCTGTAAAATATAAAATTATGTCTGG

GAGCCAATTGCAGTTGGATTTTAGCCCGCACCTGCCCCTCAGCTGGGAAGATTTATATA

GAGCACAACAGGCCTGACTGGATGTGATGGCAGTGGGTATAAGGGTAATCTCCTAAGG

CACTCAGATTCTTAGTGGCCCTATTAAAATTCAGATTAACATAACCCACAGTAAACTCTTG

CAGTTAAAACTGTTAGGTCTGGAGAGAAAAATTTCTTTTAGGACAACTTGGACCAATGAT

CAGGAAATACAGTCACATCTGAAAATATTAAAATCTAGGATGAAATACAGCTCATATTCTC

TCGAATGTATTCATCTACAACTGAAAGAGAAAAGTATGCTGGCAGTTCTATTATTGTTAG

GGGAATTTTAAAATAGGGATTGTTACCTAATTTTGCTGTAGTATTATATTCCAAACTAATA

GCATAATGGCTTAGTTTGTCAAAAGCAAAACAAAGCAATGGTATGGAACAGCAGAAATAA

ATTTAACAATCACATTATGGGGCATATATTTCAAATTGTCTTTCCCAGTTACTATTTCTCAA

GCGGAATTTAGCATTAAAGCAAAAGTAGACATTCTTTATATGTTAGCTAAAAGCTAGAATA

CAAATAACAGCTAGTCTTTTTAGGTTTTAAAAGAAAAATCATCTCTGCCATTAACAAATAC

TCTATAGTGCCAAATGAAGGATTACTGGAGAAGTTATGAGGTGAAACCTCTTATACAGAG

AACTTAAAATCTTGTTAAGAAGTTCATTGTGTAGAAGTTTGGACAGGTTAAACGACAACT

AAAGAAATACAGGAATTATAGAGTGACTTGGGATTGATGAGATCTGCCAAACATTTTTTA

ATGCACTAAAAGAAGATGAATGCCAAAGACAAACTAATGAGAAACTGAGGGGAAAAAAA

AGAGAAAGAGAGAAAAGTTAGATAATATCCCACTGGACATAGTCCCAAATTCAGCTATCA

AATCACCTTTCACCCCCATTCCAAGGTACAAAGAGAAAGAACAGTCCTTACAGAAAGGG

TGGGGGATGTCAGGAAGCTTCTCTAATCATTACTTGCACTAAGAAATTCTATACTCTCAC

AGTTCCTAAATTTTATCCATTAATTTTATCAGCACCCCAGTGGTTGCCTACTTAGCTCAAC

AACCATTCTACAACTCTTTCTTAGCCTAGTTTAGTTTTTCTCATTGACCTCACTCTGAGTG

AGTAAATTATTTTAGTAGAAACCCAAAGAAAAGTGGGATTTTATCATCATCATTGAATGGC

ACATTACGTTAGTGTGCATTCAAGGTAGGTTTAGATGCATGCGAATTAATTTTTAATCAGT

AAAAGTTGGGGATATGGCAGGGAACAGTGCTGGGTGTCACCACCAGGCTTTCATAAGA

GTTCTGCTAGTAACTAGTAGTCATTTAATCTCTGATCCTTGGTTTCGTCATCTACACAAAA

TTGGAATAACTTTATATAATCTCTGAGAGTACTAAGGGATTCTCTTTCATTAGAAGGCTAA

ATTCCAGACGGTTAAGTTAAATAAGAGTTATTTTTAAAATTAGGAACTAATGATAATGTTG

AAAGATAGTGAGGGAATATTAAGAAAAAAAGTGAGAAAAATAATGAAATATAAAGCAAGG

CTAGATGAAAAAAAGAAAGTCAAATATCTATATATTTTCATTAAAATGTTTTGAAAAATGC

CCATATTATAAAAATTCTATTTAATATTAACATTTTTTAAAAACTTACATTCCAATTAACTTT

TTTGTTATTTAGAAGCAGCTCTCAAGATAAAAGAATTACTGTTTTCACTAAAATAGCAGAA

AAACTCCATGTAGGTATCAGCACACAGAGCTAGAACAAAGCATTGTCAAACAGAAATAGT

ATGTTTCACAAAAGATGTTTAAAATATCTTTGAAAACCACAATGGTGCCATTTTAAGATAC

GAATACTAAACATTTCTAAGTAGCTTGTAATGATGTGTTTGTGAATTTATTTTAAAGGAAT

GATTATTGAAGACATCAACTGCCAGCTTTTATTCATTTGGTACTGCTACTTTCTTAATTTT

CCAGTGGGAAATAAAATTTGTATATTTTAAATACATTTATTTAGCCAAATACATTCTCATAC

TTATTTCAATCAAAGACTATGCCCTAACAAGCAATTTTAAGTTGTTTACTCAAACTTTGTAT

AATGGCAAACATCAGCTCCCTGTTTTCAGACGATTTGCTAAGCAGGTTCCCTGGTGCTTT

TGTGCAGACTCAAAGACAACCCTGAGTTTTCTCTGCCCCAATAAGTCACATGGTGGCAA

AATTCCAGGAAAATAGGAGTAGTTTTGTTTTGTTTTATTAGTAATTCTACAATAGTAGGTG

TAATAAAATAATAAATTATTCTGGAACTTCTAACCTAATGAATCTATTGTAGATTTTCATTT

TTAAATAAAAGCTAATTTTAATTTTTTCAGATACTGCAACCAGGTTACTATTTTCATACAAT

CATGGAAATTTAAAATGCAAAGTTAATTGAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTATGC

CTAAAATAGTGCACGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCAAGTCAGAACATAAATTAAGA

ATTCTAGATGTGACATGCCAAATATTTTAGACATAGAAGAAAGCATACAACAGAATCTGT

ACCAATTACAAACTTAAAGGCAAAATTTACAAGGCAACAAGTTCATGCTGAAATACTGAC

AACAAATAATGTTTCTCTTATTTTCAGAAAGTGATGCTGCATTTAAATCCCATCACCACTT

TATACAGTACTGAAAATTCATAATAGTGTTTTCCCAAGTCTTGTATTATACCCCAAAGCCA

AAATATCTGTAAGGAGTAAAGAACACTGATACTCTGAACATAACCTAAGGAGAATTTTTTT

TTTTTTTGCTTATAACAAAATGTAAAAGAAATAAATATTACACAATGGGACTCCATTAAAAA

CAATATAACATTTGACAGCATAAGTATATACAAGAAGCCTGCCTTATGCTCTAAACTTCAT

CATCCTATTTTTGTAAGTGAGCATGTTCTATATATAATCCTGTTAAGAGTAAAGGAAATAT

TACAACTTTTAACATTTTCCTTATCATTTTTGCTGCTCTATTCCCTTTCTTAAAAAATGTAT

TTTGTAATTGAAATATAAGACTACTCAGTTAGGAGTCATAGTTAAACAACACAAGAACAA

GAAAAATACCTCAAAATGTACTAACATACGGATTTCTTCAGAGTGAAAGTTGAACCAATA

AAATATGAAATTATATTTAGACACCCTCAAATAAGCTACAAAACATAATGACAAGAAAAAT

GGAGATGGTAAAAAATCCTCTCTTAAAAATTCAATAAGCATATTTACCCAACATAAGTAAA

TAAAACAGGAAATATCATTCTTGTTTATTTGAGGCACGTACAACCATAGTAAATAAATAAT

TTCGTTCTTATATATGCAGAAAAACAATCTATGAGAAATTAGTAACAAGAACAAGCAAGAT

TACCCCTTCACATAGGCTCTTTTTAAAAATCACTTCACATAGGCACTTTTAAAAACTGATG

ATATATTTAGATTGTCTGTAATATCCAAATAAAGCTACTTTCTAAATGTGTTGCAAATGAA

AGCAATTTTCAGACCTATCCTAGAAACCCACTGTCATGCAGAACTCAAGACATCCCACTT

CGTATTTTATCTGTCAATTTAATCTCTTCCCCCACACACTCACATCCCTATTCCCATTCCC

AAATTAGACTTTAAAATCCCTGAGGGCAGGACCTATCTATCTTTGTATTCCCTCTTGTAC

CCGATATTGTGGCAAGCAAGATATGGGTGCTCTATGATTATTTAATAAGTGGATGAGAGC

ATTAACGAGTATGGAAGTACACGCAAACTCCATAGCTGTCAGTTTTTTGCCTTCCTTATTT

CAACTCAGTAAAATGAAGATAGATTCAGTAACATATTTCCATAGTGAAATGAAGCATAATC

ACTAAATTGTACTCTATGAGAAAATACAGAAGTATATCCTTCAGAACGCTATTACCCAAG

CTGTGCTTTGCTTTATAGAACAGTTAAATATGGGATAGTAAAAAGTTTCCCCTCCTCTTAA

TAAAAGGGTTCCACCACGATCAGGTAATCTGAGCAATCCAGTTTAAAAAAAAATCAAGTA

GCATTTCTTTACTGTTATTAGTTTTTTTTTTTTTTTTTACTGTTATCAATAGCATTTACTTCA

CTCTTCAAAATACATTATATGCTAACATGTACTATCACTTTATAAGCAAGTACCAAAGAAC

ACTTTTGGTCTTGGATCATCTCAGTAGAAGAATGTTCTAAGGAATGGAGTTTGAAAAAAG

ATGTTTTAGGAGCATAAAAGACATCATGTTAAATCTCGTTTACCAAAGTAAAATTATAGAT

TTGAAGGGCATATTTAATGTCCCATTAAATATTCATTACTCTGTGTCCACAGAAAGTAGAA

TGAAGGCAAAACTATCATGAGCATTCTTCTGTACTCACTCACTCACTGTGAAAGGGTAGA

GGAATATCTATTTGCTGTTTCTGATACCGTCTGTAGGGTTTGGTTGTTAACACTTCATTGA

AGAGTTTTCTTAATTCTTCTCAATATATTCTCAAAATATTTCCTTCCTTCCTCTTCCTTTTC

TGTCTTTTCTTTCTAAGTGTGTATGTACAAAGGAAATAGGGACCTCTGAATTGTATCTTAA

AGACATTTTCAGACAATGAATATTTATGTTTGATTAATCTTTGGAAGTGTTCAGAAAACAT

TAATGCTCATTAACAAATGGGGTAACCATGATATTTCTATGAGAAAAAATGTCAACAGATA

TGGTTCTGAGATTTTGTGCGGGTCCATTATGATTCTGCAAAATAACTCAATATGCCTTCT

AAACCACAAATATCATAATAAAAGATATTACATAGGGAGAAAAGCACTATTCAAGGGAAA

GTAGGAAGCTAGCTAACCTTACGGTGTTCATTATCACAAGATTTGGACCTAGTGCCAGTT

CTGCCATTAGCTGTGTGACTTCAGGACATTTCTCAGTGTCTCAGGATGTCAGGTATCTCT

TTTGTAAATGAAAGGAACAAGTTTAGTGGTTCAGGGACTGCTGCAGTAGTGGATTATGAA

GAACAGGAGAACAGCAGAAGGGGAGACCAAGCACATGGGACACCCACCTCACTTACAT

CTTCCACTAAGCAGCTCCACTCTCACGTTCGATATATTAAAGTTTAGAGCAATATTTATTT

TTAAAAAGTCCTGCTAACTTAAAAAGGGGGAAACATAGATTGCATCACCTAAAGATAGCA

TGCTCTAATTTGCATGTTTAATTAATATGTTTTCATCTCAGAAAAAAATGTTTTTACATCTT

TTCCTGTTCATTCATGTGCTCTTGGTTCAAGTAAAATAAAAACTTAATGACTATAACATTTT

TATAGAGCTTATTTTATACTTTTGTAATATATTTCTTCCTTATTAAATAAAAAGATGAGTTG

AGGTGTTGCTTTCAAAATAAAATTAAACATAACATAGAGATTGGATGAAGTCAACTCCTG

CCCATGCTTAACTTTAGAGTTATCTTTTCATGCTGCCTTATGGGCACTTAAATACTGTACT

GTCTTATCTTTGAGGTAGAACAAAAAAAAAATGGCAAAAACATTCACATAAAGGGGAAAA

TGGAAAAGAAAGCTATGAGAGATTTCTTTTTAACATAATTATCATCATTAGGCTTTGCAGT

CTTCTTTGACACAAAGTTGAGATATAGTCTTCTTAATACGAAGAGCAGTTAGGCGGGCC

GCTCCGTTGGCATACCAACACTCACGCATTATTCTCCCCATGACTCGGAGTGCTTCACA

ACTTTGCCACTGGTTTGGGATACTTGGTCGAAACTTCTGGTCACAAACAACCTTTCTCAT

TTCCTCTATCGAGGGATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAATTGGTACTCCTCAAC

AATTCCTCCGACTGAACACCTCCGGGCTATTTCCCAGTAAACCAGACCAACAGAATAGA

TGTCAGCTCGTTTGAAGGACTCAAAGATATTCACATTCATTGTATCATCAAGCATTTCAG

GAGCCATATACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGAGGTATGTCGATAGTGTTCAGTA

TTGAATCATGCTTCACAGCCAACCCTAAGTCCGCTATGGCACAAGTTTCACACTTTTTCA

CTAAGATATTCTTTGATTTTATGTCTCGATGAGCAATAGCAGGTTTACCTTGTGTACCAAC

AATCTCCATATGAAGGTGTGCCAGACCACTAGCAATTGAGAGCGCCAGCTTGATCATTC

CAGCCACGGTCACTATATTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGTTCATGATATT

CAGATACCAGCCAAAGTTGAGTCCAAGTTCCATTATCTTTGTTGTCAGCAGCAATGAAAC

CAAGGATGTTTTCATGTCGCAGCATGACCGTCTGGTAAATTTCTGCCTCACGAAACCAA

GATCTTTCATCTCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCACATCTTCCCCACACCATCTTCCA

TGCCACACCTCACCAAATCTACCTTTTCCTACTATTTCCTGAAGCACAATCGTCCTTGCA

ATTGTCCTTTGAACCAACAGAGGTAGACCAGAGCCAGATCCAGAGGCGGTCACATCATA

AATCAGATCTTTCAGAGTTTTTCCAGCATTTACCAGATTGCACTCAGAGAGTGGTTCCTC

CACATTTGGTCTCTTTTTCTTCCTGTAGGAGCACTGTCGACCCTGGCATGCCCATACTGT

CAGCATCGCAGCTATGGACAGGAGGCAAACAGGCACAGTAATAATGATGGCCAGCTCC

ATGGGTCCAAGTTTTGGGGCATTTGGTGATGCTGTTGGAAGGTGCAGTGTTATGTTGTT

GCAAAAATCTGTGAAGCAGCATTCGGTTTTGGTAACATTGTTGGAACTATGACAGAAGAC

TTGAGCATTCAGTTCTGGAAGGGAGACACAGGATTTGATCACCTGCTCTTTTCCATTGGT

TAGCATGACTGATGCCCAACATGCTCCTTCTGTTTGGCAGGTGAAGTTTGAAGAATCAC

ACAAAAGACATACACACTTCAGTCCTGGACTTGCAGGTTGGAGCTCGGAGCCCTCCCCC

AGAGCAGCGGCCAGGAGCTTCCGCCTCCCCTTCGCCTGATGAATTTGCGAAGGGACAC
CCTGCGGTCGCCGGGATGCCCCAGCTTTCCGCTGGACCTTGGCGCAGTGAATTCGGCC
CCGACGACAGCTCCCGCGGGGCTCGGCCACCTGCCCGACGGCAGCGCAAC

SEQ ID NO:13

>NM_001111032,2 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) de Homo sapiens, variante de transcripción 3, ARNm

AGTGGCAGGAGCGCCGCGCACCGCCAGCCGCAGGGGGCGTGGGATGGGGGCGGCC
GGGGAGGGGGGCGCC

CACACTGACTAGAGCCAACCGCGCACTTCAAAAGGGTGTCGGTGCCGCGCTCCCCTCC
CGCGGCCCGGGA

ACTTCAAAGCGGGCCGTGCTGCCCCGGCTGCCTCGCTCTGCTCTGGGGCCTCGCAGC
CCCGGCGCGGCCG

CCTGGTGGCGATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCT
CGCAGCGGCCGCC

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTCACCTGC
CAAACAGAAG

GAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGT
GTCTCCCTTCC

AGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTG
CTTCACAGAT

TTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACA
ATTGCAAGGA

CGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGA
TGGTGTGGGGA

AGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAG

AAATTTACCAG

ACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAAT

GGAACTTGGA

CTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATA

GAAATATAGT

GACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTC

ATATGGAGATT

GTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTA

GTGAAAAAGT

GTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAAC

ACTATCGACAT

ACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATA

CAATGAATGTG

AATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAA

ATAGCCCGGA

GGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCT

TCAGATCCCTC

GATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACC

AGTGGCAAAGT

TGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAG

CGGCCCGCCTAA

CTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCT

AATGATGATA

ATTATGTTAAAAAGAAATCTCTCATAGCTTTCTTTTCCATTTTCCCCTTTATGTGAATGTTT
TTGCCATT
TTTTTTTTGTTCTACCTCAAAGATAAGACAGTACAGTATTTAAGTGCCCATAAGGCAGCAT
GAAAAGATA
ACTCTAAAGTTAAGCATGGGCAGGAGTTGACTTCATCCAATCTCTATGTTATGTTTAATTT
TATTTTGAA
AGCAACACCTCAACTCATCTTTTTATTTAATAAGGAAGAAATATATTACAAAAGTATAAAA
TAAGCTCTA
TAAAAATGTTATAGTCATTAAGTTTTTATTTTACTTGAACCAAGAGCACATGAATGAACAG
GAAAAGATG
TAAAAACATTTTTTTCTGAGATGAAAACATATTAATTAAACATGCAAATTAGAGCATGCTA
TCTTTAGGT
GATGCAATCTATGTTTCCCCCTTTTTAAGTTAGCAGGACTTTTTAAAAATAAATATTGCTC
TAAACTTTA
ATATATCGAACGTGAGAGTGGAGCTGCTTAGTGGAAGATGTAAGTGAGGTGGGTGTCC
CATGTGCTTGGT
CTCCCCTTCTGCTGTTCTCCTGTTCTTCATAATCCACTACTGCAGCAGTCCCTGAACCAC
TAAACTTGTT
CCTTTCATTTACAAAAGAGATACCTGACATCCTGAGACACTGAGAAATGTCCTGAAGTCA
CACAGCTAAT
GGCAGAACTGGCACTAGGTCCAAATCTTGTGATAATGAACACCGTAAGGTTAGCTAGCT
TCCTACTTTCC
CTTGAATAGTGCTTTTCTCCCTATGTAATATCTTTTATTATGATATTTGTGGTTTAGAAGG
CATATTGAG

TTATTTTGCAGAATCATAATGGACCCGCACAAAATCTCAGAACCATATCTGTTGACATTTT
TTCTCATAG
AAATATCATGGTTACCCCATTTGTTAATGAGCATTAATGTTTTCTGAACACTTCCAAAGAT
TAATCAAAC
ATAAATATTCATTGTCTGAAAATGTCTTTAAGATACAATTCAGAGGTCCCTATTTCCTTTG
TACATACAC
ACTTAGAAAGAAAAGACAGAAAAGGAAGAGGAAGGAAGGAAATATTTTGAGAATATATTG
AGAAGAATTA
AGAAAACTCTTCAATGAAGTGTTAACAACCAAACCCTACAGACGGTATCAGAAACAGCAA
ATAGATATTC
CTCTACCCTTTCACAGTGAGTGAGTGAGTACAGAAGAATGCTCATGATAGTTTTGCCTTC
ATTCTACTTT
CTGTGGACACAGAGTAATGAATATTTAATGGGACATTAAATATGCCCTTCAAATCTATAAT
TTTACTTTG
GTAAACGAGATTTAACATGATGTCTTTTATGCTCCTAAAACATCTTTTTTCAAACTCCATT
CCTTAGAAC
ATTCTTCTACTGAGATGATCCAAGACCAAAAGTGTTCTTTGGTACTTGCTTATAAAGTGAT
AGTACATGT
TAGCATATAATGTATTTTGAAGAGTGAAGTAAATGCTATTGATAACAGTAAAAAAAAAAAA
AAAAACTAA
TAACAGTAAAGAAATGCTACTTGATTTTTTTTTAAACTGGATTGCTCAGATTACCTGATCG
TGGTGGAAC
CCTTTTATTAAGAGGAGGGGAAACTTTTTACTATCCCATATTTAACTGTTCTATAAAGCAA
AGCACAGCT

TGGGTAATAGCGTTCTGAAGGATATACTTCTGTATTTTCTCATAGAGTACAATTTAGTGAT
TATGCTTCA

TTTCACTATGGAAATATGTTACTGAATCTATCTTCATTTTACTGAGTTGAAATAAGGAAGG
CAAAAAACT

GACAGCTATGGAGTTTGCGTGTACTTCCATACTCGTTAATGCTCTCATCCACTTATTAAA
TAATCATAGA

GCACCCATATCTTGCTTGCCACAATATCGGGTACAAGAGGGAATACAAAGATAGATAGG
TCCTGCCCTCA

GGGATTTTAAAGTCTAATTTGGGAATGGGAATAGGGATGTGAGTGTGTGGGGGAAGAGA
TTAAATTGACA

GATAAAATACGAAGTGGGATGTCTTGAGTTCTGCATGACAGTGGGTTTCTAGGATAGGT
CTGAAAATTGC

TTTCATTTGCAACACATTTAGAAAGTAGCTTTATTTGGATATTACAGACAATCTAAATATAT
CATCAGTT

TTTAAAAGTGCCTATGTGAAGTGATTTTTAAAAAGAGCCTATGTGAAGGGGTAATCTTGC
TTGTTCTTGT

TACTAATTTCTCATAGATTGTTTTTCTGCATATATAAGAACGAAATTATTTATTTACTATGG
TTGTACGT

GCCTCAAATAAACAAGAATGATATTTCCTGTTTTATTTACTTATGTTGGGTAAATATGCTT
ATTGAATTT

TTAAGAGAGGATTTTTTACCATCTCCATTTTTCTTGTCATTATGTTTTGTAGCTTATTTGAG
GGTGTCTA

AATATAATTTCATATTTTATTGGTTCAACTTTCACTCTGAAGAAATCCGTATGTTAGTACAT
TTTGAGGT

ATTTTTCTTGTTCTTGTGTTGTTTAACTATGACTCCTAACTGAGTAGTCTTATATTTCAATT
ACAAAATA
CATTTTTTAAGAAAGGGAATAGAGCAGCAAAAATGATAAGGAAAATGTTAAAAGTTGTAA
TATTTCCTTT
ACTCTTAACAGGATTATATATAGAACATGCTCACTTACAAAAATAGGATGATGAAGTTTAG
AGCATAAGG
CAGGCTTCTTGTATATACTTATGCTGTCAAATGTTATATTGTTTTTAATGGAGTCCCATTG
TGTAATATT
TATTTCTTTTACATTTTGTTATAAGCAAAAAAAAAAAAAATTCTCCTTAGGTTATGTTCAGA
GTATCAGT
GTTCTTTACTCCTTACAGATATTTTGGCTTTGGGGTATAATACAAGACTTGGGAAAACAC
TATTATGAAT
TTTCAGTACTGTATAAAGTGGTGATGGGATTTAAATGCAGCATCACTTTCTGAAAATAAG
AGAAACATTA
TTTGTTGTCAGTATTTCAGCATGAACTTGTTGCCTTGTAAATTTTGCCTTTAAGTTTGTAA
TTGGTACAG
ATTCTGTTGTATGCTTTCTTCTATGTCTAAAATATTTGGCATGTCACATCTAGAATTCTTAA
TTTATGTT
CTGACTTGAGAGTTAAGTGAAACATGACTGTCGTGCACTATTTTAGGCATAGCACTTGCT
TTTCATCTTT
ATACTTTCAATTAACTTTGCATTTTAAATTTCCATGATTGTATGAAAATAGTAACCTGGTTG
CAGTATCT
GAAAAAATTAAAATTAGCTTTTATTTAAAAATGAAAATCTACAATAGATTCATTAGGTTAGA
AGTTCCAG

AATAATTTATTATTTTATTACACCTACTATTGTAGAATTACTAATAAAACAAAACAAAACTA
CTCCTATT
TTCCTGGAATTTTGCCACCATGTGACTTATTGGGGCAGAGAAAACTCAGGGTTGTCTTTG
AGTCTGCACA
AAAGCACCAGGGAACCTGCTTAGCAAATCGTCTGAAAACAGGGAGCTGATGTTTGCCAT
TATACAAAGTT
TGAGTAAACAACTTAAAATTGCTTGTTAGGGCATAGTCTTTGATTGAAATAAGTATGAGAA
TGTATTTGG
CTAAATAAATGTATTTAAAATATACAAATTTTATTTCCCACTGGAAAATTAAGAAAGTAGCA
GTACCAAA
TGAATAAAAGCTGGCAGTTGATGTCTTCAATAATCATTCCTTTAAAATAAATTCACAAACA
CATCATTAC
AAGCTACTTAGAAATGTTTAGTATTCGTATCTTAAAATGGCACCATTGTGGTTTTCAAAGA
TATTTTAAA
CATCTTTTGTGAAACATACTATTTCTGTTTGACAATGCTTTGTTCTAGCTCTGTGTGCTGA
TACCTACAT
GGAGTTTTTCTGCTATTTTAGTGAAAACAGTAATTCTTTTATCTTGAGAGCTGCTTCTAAA
TAACAAAAA
AGTTAATTGGAATGTAAGTTTTTAAAAAATGTTAATATTAAATAGAATTTTTATAATATGGG
CATTTTTC
AAAACATTTTAATGAAAATATATAGATATTTGACTTTCTTTTTTTCATCTAGCCTTGCTTTA
TATTTCAT
TATTTTTCTCACTTTTTTTCTTAATATTCCCTCACTATCTTTCAACATTATCATTAGTTCCTA
ATTTTAA

AAATAACTCTTATTTAACTTAACCGTCTGGAATTTAGCCTTCTAATGAAAGAGAATCCCTT
AGTACTCTC
AGAGATTATATAAAGTTATTCCAATTTTGTGTAGATGACGAAACCAAGGATCAGAGATTA
AATGACTACT
AGTTACTAGCAGAACTCTTATGAAAGCCTGGTGGTGACACCCAGCACTGTTCCCTGCCA
TATCCCCAACT
TTTACTGATTAAAAATTAATTCGCATGCATCTAAACCTACCTTGAATGCACACTAACGTAA
TGTGCCATT
CAATGATGATGATAAAATCCCACTTTTCTTTGGGTTTCTACTAAAATAATTTACTCACTCA
GAGTGAGGT
CAATGAGAAAAACTAAACTAGGCTAAGAAAGAGTTGTAGAATGGTTGTTGAGCTAAGTAG
GCAACCACTG
GGGTGCTGATAAAATTAATGGATAAAATTTAGGAACTGTGAGAGTATAGAATTTCTTAGT
GCAAGTAATG
ATTAGAGAAGCTTCCTGACATCCCCCACCCTTTCTGTAAGGACTGTTCTTTCTCTTTGTA
CCTTGGAATG
GGGGTGAAAGGTGATTTGATAGCTGAATTTGGGACTATGTCCAGTGGGATATTATCTAA
CTTTTCTCTCT
TTCTCTTTTTTTTCCCCTCAGTTTCTCATTAGTTTGTCTTTGGCATTCATCTTCTTTTAGTG
CATTAAAA
AATGTTTGGCAGATCTCATCAATCCCAAGTCACTCTATAATTCCTGTATTTCTTTAGTTGT
CGTTTAACC
TGTCCAAACTTCTACACAATGAACTTCTTAACAAGATTTTAAGTTCTCTGTATAAGAGGTT
TCACCTCAT

AACTTCTCCAGTAATCCTTCATTTGGCACTATAGAGTATTTGTTAATGGCAGAGATGATTT
TTCTTTTAA
AACCTAAAAAGACTAGCTGTTATTTGTATTCTAGCTTTTAGCTAACATATAAAGAATGTCT
ACTTTTGCT
TTAATGCTAAATTCCGCTTGAGAAATAGTAACTGGGAAAGACAATTTGAAATATATGCCC
CATAATGTGA
TTGTTAAATTTATTTCTGCTGTTCCATACCATTGCTTTGTTTTGCTTTTGACAAACTAAGCC
ATTATGCT
ATTAGTTTGGAATATAATACTACAGCAAAATTAGGTAACAATCCCTATTTTAAAATTCCCC
TAACAATAA
TAGAACTGCCAGCATACTTTTCTCTTTCAGTTGTAGATGAATACATTCGAGAGAATATGA
GCTGTATTTC
ATCCTAGATTTTAATATTTTCAGATGTGACTGTATTTCCTGATCATTGGTCCAAGTTGTCC
TAAAAGAAA
TTTTTCTCTCCAGACCTAACAGTTTTAACTGCAAGAGTTTACTGTGGGTTATGTTAATCTG
AATTTTAAT
AGGGCCACTAAGAATCTGAGTGCCTTAGGAGATTACCCTTATACCCACTGCCATCACAT
CCAGTCAGGCC
TGTTGTGCTCTATATAAATCTTCCCAGCTGAGGGGCAGGTGCGGGCTAAAATCCAACTG
CAATTGGCTCC
CAGACATAATTTTATATTTTACAGAGAAGCATCTTATTGGCTTATATGTGTTTAAAGAATG
GTCTGGCTT
ATACATCTTCAGAAAATGAGAATTAAAAAGTCAAAATAATTCTTGACATCTACAGATTGAA
CAAAGAACT

TAGAAGAAATAATACTTTATCTTTTCATCCTGGCATTCCTGAGAGAAGAGAAATTGATTGT
TTATCATGT
TGGTTTAATTTTTCAACCCAGACAATCTGCAGCAAGGCACATGGACCCCAATTTTGATAT
CGTCCATACA
GTTTTCATTCTATGCATGGAGCTAATTACTGACTTTGCCTGTAAAGAGAGGATTGTGTGC
CTAAATTTTG
TCTAACAAATGCAAGCGTAGAATGACATTTACTAATATTTCTATTTCTTCCATAGGCTAAA
TAATAGTAA
CTAAGTATTTTTAAGGACACAGCCCTTTTTTTCTCTTTATACAAAATGAGAGTATCTGAGC
CAAAATATT
AAATTCTAGTTCTTTTCCGCAATGACTAGTGTCAAGCTCATGTACTCTTCTGATTCTAGAC
TGGAGAAGA
TTATTCAAACTTGATCTGTGTTTCAGGTTTTTAAATGTCCTAAAAACAGAAAATTAGATTC
AGATCTCAA
AAAAGGAATTTTGGATTGACTTTCAAAGTACTAATACTAATTATACTTTTCTTTTGGTAGC
GTGACTCTT
CTTATACCTAAGAACATATTACAAATGTCAAAACCATTGCATTTTGACATTGCAAAACATG
CCTTGAACT
CTTGAACTACTGTGAAAAGAATCACCGTTGTAAAGACTTTTTGTAAGCTAGCTGATACTC
TTAAGTATGT
AAAAAGATTGTCTTTCAGCCGACAGGCCCAAAGGAATGTATATAAGGAAGGAATATGAA
AAAATAAATTA
GGTTTTAAAATAGGAATTGGGCAATAAACTGTATCAAAAATATGTAGATGGATTTTAGTAG
TTGTAATTT

AAATGTGGAAGGTGAAGAGAATTTCAAACTCCAAAGAGAAATGAATGATATTCAGATGTT
TCATTAATTT
CTAGTCTGTGAAAATATGCATTTTATAGTAATATGTATAGACTTATTTTATTTAGAAATAAT
AGTGTTTT
AGAATTTATTAAAAACTCAGTGATAGCCTTTATACCAAAATGTTTAACTTTACCAACAGCA
AGTCATAAA
AGTATTTATTTTAAAGCTTTTTAATATTATCGTGTAACTTTCATCTGTCTTCAGATGTAAAT
AATTATCT
GCCTAAATGTTATATTTTTATGTATGCATTTTCTGAAAATGTATTGTTTTGTAAAGTGGGA
AAGATAATA
AATCAAGCACTTCTTGCACTTGTTTCTGTGAAGCATATAGAACTCTATTTTAAATAAAGGA
AGATGTGTC
GTA

SEQ ID NO:14 Complemento inverso de SEQ ID NO:13

TACGACACATCTTCCTTTATTTAAAATAGAGTTCTATATGCTTCACAGAAACAAGTGCAAG
AAGTGCTTGATTTATTATCTTTCCCACTTTACAAAACAATACATTTTCAGAAAATGCATAC
ATAAAAATATAACATTTAGGCAGATAATTATTTACATCTGAAGACAGATGAAAGTTACACG
ATAATATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTATGACTTGCTGTTGGTAAAGTTAAACATT
TTGGTATAAAGGCTATCACTGAGTTTTTAATAAATTCTAAAACACTATTATTTCTAAATAAA
ATAAGTCTATACATATTACTATAAAATGCATATTTTCACAGACTAGAAATTAATGAAACATC
TGAATATCATTCATTTCTCTTTGGAGTTTGAAATTCTCTTCACCTTCCACATTTAAATTACA
ACTACTAAAATCCATCTACATATTTTTGATACAGTTTATTGCCCAATTCCTATTTTAAAACC
TAATTTATTTTTTCATATTCCTTCCTTATATACATTCCTTTGGGCCTGTCGGCTGAAAGAC
AATCTTTTTACATACTTAAGAGTATCAGCTAGCTTACAAAAAGTCTTTACAACGGTGATTC

TTTTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGCATGTTTTGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTG
ACATTTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAGTCACGCTACCAAAAGAAAAGTATAATTA
GTATTAGTACTTTGAAAGTCAATCCAAAATTCCTTTTTTGAGATCTGAATCTAATTTTCTGT
TTTTAGGACATTTAAAAACCTGAAACACAGATCAAGTTTGAATAATCTTCTCCAGTCTAGA
ATCAGAAGAGTACATGAGCTTGACACTAGTCATTGCGGAAAAGAACTAGAATTTAATATT
TTGGCTCAGATACTCTCATTTTGTATAAAGAGAAAAAAAGGGCTGTGTCCTTAAAAATAC
TTAGTTACTATTATTTAGCCTATGGAAGAAATAGAAATATTAGTAAATGTCATTCTACGCT
TGCATTTGTTAGACAAAATTTAGGCACACAATCCTCTCTTTACAGGCAAAGTCAGTAATTA
GCTCCATGCATAGAATGAAAACTGTATGGACGATATCAAAATTGGGGTCCATGTGCCTT
GCTGCAGATTGTCTGGGTTGAAAAATTAAACCAACATGATAAACAATCAATTTCTCTTCTC
TCAGGAATGCCAGGATGAAAAGATAAAGTATTATTTCTTCTAAGTTCTTTGTTCAATCTGT
AGATGTCAAGAATTATTTTGACTTTTTAATTCTCATTTTCTGAAGATGTATAAGCCAGACC
ATTCTTTAAACACATATAAGCCAATAAGATGCTTCTCTGTAAAATATAAAATTATGTCTGG
GAGCCAATTGCAGTTGGATTTTAGCCCGCACCTGCCCCTCAGCTGGGAAGATTTATATA
GAGCACAACAGGCCTGACTGGATGTGATGGCAGTGGGTATAAGGGTAATCTCCTAAGG
CACTCAGATTCTTAGTGGCCCTATTAAAATTCAGATTAACATAACCCACAGTAAACTCTTG
CAGTTAAAACTGTTAGGTCTGGAGAGAAAAATTTCTTTTAGGACAACTTGGACCAATGAT
CAGGAAATACAGTCACATCTGAAAATATTAAAATCTAGGATGAAATACAGCTCATATTCTC
TCGAATGTATTCATCTACAACTGAAAGAGAAAAGTATGCTGGCAGTTCTATTATTGTTAG
GGGAATTTTAAAATAGGGATTGTTACCTAATTTTGCTGTAGTATTATATTCCAAACTAATA
GCATAATGGCTTAGTTTGTCAAAAGCAAAACAAAGCAATGGTATGGAACAGCAGAAATAA
ATTTAACAATCACATTATGGGGCATATATTTCAAATTGTCTTTCCCAGTTACTATTTCTCAA
GCGGAATTTAGCATTAAAGCAAAAGTAGACATTCTTTATATGTTAGCTAAAAGCTAGAATA
CAAATAACAGCTAGTCTTTTTAGGTTTTAAAAGAAAAATCATCTCTGCCATTAACAAATAC
TCTATAGTGCCAAATGAAGGATTACTGGAGAAGTTATGAGGTGAAACCTCTTATACAGAG

AACTTAAAATCTTGTTAAGAAGTTCATTGTGTAGAAGTTTGGACAGGTTAAACGACAACT

AAAGAAATACAGGAATTATAGAGTGACTTGGGATTGATGAGATCTGCCAAACATTTTTTA

ATGCACTAAAAGAAGATGAATGCCAAAGACAAACTAATGAGAAACTGAGGGGAAAAAAA

AGAGAAAGAGAGAAAAGTTAGATAATATCCCACTGGACATAGTCCCAAATTCAGCTATCA

AATCACCTTTCACCCCCATTCCAAGGTACAAAGAGAAAGAACAGTCCTTACAGAAAGGG

TGGGGGATGTCAGGAAGCTTCTCTAATCATTACTTGCACTAAGAAATTCTATACTCTCAC

AGTTCCTAAATTTTATCCATTAATTTTATCAGCACCCCAGTGGTTGCCTACTTAGCTCAAC

AACCATTCTACAACTCTTTCTTAGCCTAGTTTAGTTTTTCTCATTGACCTCACTCTGAGTG

AGTAAATTATTTTAGTAGAAACCCAAAGAAAAGTGGGATTTTATCATCATCATTGAATGGC

ACATTACGTTAGTGTGCATTCAAGGTAGGTTTAGATGCATGCGAATTAATTTTTAATCAGT

AAAAGTTGGGGATATGGCAGGGAACAGTGCTGGGTGTCACCACCAGGCTTTCATAAGA

GTTCTGCTAGTAACTAGTAGTCATTTAATCTCTGATCCTTGGTTTCGTCATCTACACAAAA

TTGGAATAACTTTATATAATCTCTGAGAGTACTAAGGGATTCTCTTTCATTAGAAGGCTAA

ATTCCAGACGGTTAAGTTAAATAAGAGTTATTTTTAAAATTAGGAACTAATGATAATGTTG

AAAGATAGTGAGGGAATATTAAGAAAAAAAGTGAGAAAAATAATGAAATATAAAGCAAGG

CTAGATGAAAAAAAGAAAGTCAAATATCTATATATTTTCATTAAAATGTTTTGAAAAATGC

CCATATTATAAAAATTCTATTTAATATTAACATTTTTTAAAAACTTACATTCCAATTAACTTT

TTTGTTATTTAGAAGCAGCTCTCAAGATAAAAGAATTACTGTTTTCACTAAAATAGCAGAA

AAACTCCATGTAGGTATCAGCACACAGAGCTAGAACAAAGCATTGTCAAACAGAAATAGT

ATGTTTCACAAAAGATGTTTAAAATATCTTTGAAAACCACAATGGTGCCATTTTAAGATAC

GAATACTAAACATTTCTAAGTAGCTTGTAATGATGTGTTTGTGAATTTATTTTAAAGGAAT

GATTATTGAAGACATCAACTGCCAGCTTTTATTCATTTGGTACTGCTACTTTCTTAATTTT

CCAGTGGGAAATAAAATTTGTATATTTTAAATACATTTATTTAGCCAAATACATTCTCATAC

TTATTTCAATCAAAGACTATGCCCTAACAAGCAATTTTAAGTTGTTTACTCAAACTTTGTAT

AATGGCAAACATCAGCTCCCTGTTTTCAGACGATTTGCTAAGCAGGTTCCCTGGTGCTTT

TGTGCAGACTCAAAGACAACCCTGAGTTTTCTCTGCCCCAATAAGTCACATGGTGGCAA

AATTCCAGGAAAATAGGAGTAGTTTTGTTTTGTTTTATTAGTAATTCTACAATAGTAGGTG

TAATAAAATAATAAATTATTCTGGAACTTCTAACCTAATGAATCTATTGTAGATTTTCATTT

TTAAATAAAAGCTAATTTTAATTTTTTCAGATACTGCAACCAGGTTACTATTTTCATACAAT

CATGGAAATTTAAAATGCAAAGTTAATTGAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTATGC

CTAAAATAGTGCACGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCAAGTCAGAACATAAATTAAGA

ATTCTAGATGTGACATGCCAAATATTTTAGACATAGAAGAAAGCATACAACAGAATCTGT

ACCAATTACAAACTTAAAGGCAAAATTTACAAGGCAACAAGTTCATGCTGAAATACTGAC

AACAAATAATGTTTCTCTTATTTTCAGAAAGTGATGCTGCATTTAAATCCCATCACCACTT

TATACAGTACTGAAAATTCATAATAGTGTTTTCCCAAGTCTTGTATTATACCCCAAAGCCA

AAATATCTGTAAGGAGTAAAGAACACTGATACTCTGAACATAACCTAAGGAGAATTTTTTT

TTTTTTTGCTTATAACAAAATGTAAAAGAAATAAATATTACACAATGGGACTCCATTAAAAA

CAATATAACATTTGACAGCATAAGTATATACAAGAAGCCTGCCTTATGCTCTAAACTTCAT

CATCCTATTTTTGTAAGTGAGCATGTTCTATATATAATCCTGTTAAGAGTAAAGGAAATAT

TACAACTTTTAACATTTTCCTTATCATTTTTGCTGCTCTATTCCCTTTCTTAAAAAATGTAT

TTTGTAATTGAAATATAAGACTACTCAGTTAGGAGTCATAGTTAAACAACACAAGAACAA

GAAAAATACCTCAAAATGTACTAACATACGGATTTCTTCAGAGTGAAAGTTGAACCAATA

AAATATGAAATTATATTTAGACACCCTCAAATAAGCTACAAAACATAATGACAAGAAAAAT

GGAGATGGTAAAAAATCCTCTCTTAAAAATTCAATAAGCATATTTACCCAACATAAGTAAA

TAAAACAGGAAATATCATTCTTGTTTATTTGAGGCACGTACAACCATAGTAAATAAATAAT

TTCGTTCTTATATATGCAGAAAAACAATCTATGAGAAATTAGTAACAAGAACAAGCAAGAT

TACCCCTTCACATAGGCTCTTTTTAAAAATCACTTCACATAGGCACTTTTAAAAACTGATG

ATATATTTAGATTGTCTGTAATATCCAAATAAAGCTACTTTCTAAATGTGTTGCAAATGAA

AGCAATTTTCAGACCTATCCTAGAAACCCACTGTCATGCAGAACTCAAGACATCCCACTT

CGTATTTTATCTGTCAATTTAATCTCTTCCCCCACACACTCACATCCCTATTCCCATTCCC

AAATTAGACTTTAAAATCCCTGAGGGCAGGACCTATCTATCTTTGTATTCCCTCTTGTAC
CCGATATTGTGGCAAGCAAGATATGGGTGCTCTATGATTATTTAATAAGTGGATGAGAGC
ATTAACGAGTATGGAAGTACACGCAAACTCCATAGCTGTCAGTTTTTTGCCTTCCTTATTT
CAACTCAGTAAAATGAAGATAGATTCAGTAACATATTTCCATAGTGAAATGAAGCATAATC
ACTAAATTGTACTCTATGAGAAAATACAGAAGTATATCCTTCAGAACGCTATTACCCAAG
CTGTGCTTTGCTTTATAGAACAGTTAAATATGGGATAGTAAAAAGTTTCCCCTCCTCTTAA
TAAAAGGGTTCCACCACGATCAGGTAATCTGAGCAATCCAGTTTAAAAAAAAATCAAGTA
GCATTTCTTTACTGTTATTAGTTTTTTTTTTTTTTTTACTGTTATCAATAGCATTTACTTCA
CTCTTCAAAATACATTATATGCTAACATGTACTATCACTTTATAAGCAAGTACCAAAGAAC
ACTTTTGGTCTTGGATCATCTCAGTAGAAGAATGTTCTAAGGAATGGAGTTTGAAAAAAG
ATGTTTTAGGAGCATAAAAGACATCATGTTAAATCTCGTTTACCAAAGTAAAATTATAGAT
TTGAAGGGCATATTTAATGTCCCATTAAATATTCATTACTCTGTGTCCACAGAAAGTAGAA
TGAAGGCAAAACTATCATGAGCATTCTTCTGTACTCACTCACTCACTGTGAAAGGGTAGA
GGAATATCTATTTGCTGTTTCTGATACCGTCTGTAGGGTTTGGTTGTTAACACTTCATTGA
AGAGTTTTCTTAATTCTTCTCAATATATTCTCAAAATATTTCCTTCCTTCCTCTTCCTTTTC
TGTCTTTTCTTTCTAAGTGTGTATGTACAAAGGAAATAGGGACCTCTGAATTGTATCTTAA
AGACATTTTCAGACAATGAATATTTATGTTTGATTAATCTTTGGAAGTGTTCAGAAAACAT
TAATGCTCATTAACAAATGGGGTAACCATGATATTTCTATGAGAAAAAATGTCAACAGATA
TGGTTCTGAGATTTTGTGCGGGTCCATTATGATTCTGCAAAATAACTCAATATGCCTTCT
AAACCACAAATATCATAATAAAAGATATTACATAGGGAGAAAAGCACTATTCAAGGGAAA
GTAGGAAGCTAGCTAACCTTACGGTGTTCATTATCACAAGATTTGGACCTAGTGCCAGTT
CTGCCATTAGCTGTGTGACTTCAGGACATTTCTCAGTGTCTCAGGATGTCAGGTATCTCT
TTTGTAAATGAAAGGAACAAGTTTAGTGGTTCAGGGACTGCTGCAGTAGTGGATTATGAA
GAACAGGAGAACAGCAGAAGGGGAGACCAAGCACATGGGACACCCACCTCACTTACAT
CTTCCACTAAGCAGCTCCACTCTCACGTTCGATATATTAAAGTTTAGAGCAATATTTATTT

TTAAAAAGTCCTGCTAACTTAAAAAGGGGGAAACATAGATTGCATCACCTAAAGATAGCA

TGCTCTAATTTGCATGTTTAATTAATATGTTTTCATCTCAGAAAAAAATGTTTTTACATCTT

TTCCTGTTCATTCATGTGCTCTTGGTTCAAGTAAAATAAAAACTTAATGACTATAACATTTT

TATAGAGCTTATTTTATACTTTTGTAATATATTTCTTCCTTATTAAATAAAAAGATGAGTTG

AGGTGTTGCTTTCAAAATAAAATTAAACATAACATAGAGATTGGATGAAGTCAACTCCTG

CCCATGCTTAACTTTAGAGTTATCTTTTCATGCTGCCTTATGGGCACTTAAATACTGTACT

GTCTTATCTTTGAGGTAGAACAAAAAAAAAATGGCAAAAACATTCACATAAAGGGGAAAA

TGGAAAAGAAAGCTATGAGAGATTTCTTTTTAACATAATTATCATCATTAGGCTTTGCAGT

CTTCTTTGACACAAAGTTGAGATATAGTCTTCTTAATACGAAGAGCAGTTAGGCGGGCC

GCTCCGTTGGCATACCAACACTCACGCATTATTCTCCCCATGACTCGGAGTGCTTCACA

ACTTTGCCACTGGTTTGGGATACTTGGTCGAAACTTCTGGTCACAAACAACCTTTCTCAT

TTCCTCTATCGAGGGATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAATTGGTACTCCTCAAC

AATTCCTCCGACTGAACACCTCCGGGCTATTTCCCAGTAAACCAGACCAACAGAATAGA

TGTCAGCTCGTTTGAAGGACTCAAAGATATTCACATTCATTGTATCATCAAGCATTTCAG

GAGCCATATACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGAGGTATGTCGATAGTGTTCAGTA

TTGAATCATGCTTCACAGCCAACCCTAAGTCCGCTATGGCACAAGTTTCACACTTTTTCA

CTAAGATATTCTTTGATTTTATGTCTCGATGAGCAATAGCAGGTTTACCTTGTGTACCAAC

AATCTCCATATGAAGGTGTGCCAGACCACTAGCAATTGAGAGCGCCAGCTTGATCATTC

CAGCCACGGTCACTATATTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGTTCATGATATT

CAGATACCAGCCAAAGTTGAGTCCAAGTTCCATTATCTTTGTTGTCAGCAGCAATGAAAC

CAAGGATGTTTTCATGTCGCAGCATGACCGTCTGGTAAATTTCTGCCTCACGAAACCAA

GATCTTTCATCTCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCACATCTTCCCCACACCATCTTCCA

TGCCACACCTCACCAAATCTACCTTTTCCTACTATTTCCTGAAGCACAATCGTCCTTGCA

ATTGTCCTTTGAACCAACAGAGGTAGACCTGTTGGAAGGTGCAGTGTTATGTTGTTGCA

AAAATCTGTGAAGCAGCATTCGGTTTTGGTAACATTGTTGGAACTATGACAGAAGACTTG

AGCATTCAGTTCTGGAAGGGAGACACAGGATTTGATCACCTGCTCTTTTCCATTGGTTAG

CATGACTGATGCCCAACATGCTCCTTCTGTTTGGCAGGTGAAGTTTGAAGAATCACACA

AAAGACATACACACTTCAGTCCTGGCGAGAGCTCGGCGGCCGCTGCGAGCAGCAGGA

GAGCCTGGCGGAGCGCTGAGCAGAGCGCCCGGGTCATCGCCACCAGGCGGCCGCGC

CGGGGCTGCGAGGCCCCAGAGCAGAGCGAGGCAGCCGGGGCAGCACGGCCCGCTTT

GAAGTTCCCGGGCCGCGGGAGGGGAGCGCGGCACCGACACCCTTTTGAAGTGCGCGG

TTGGCTCTAGTCAGTGTGGGCGCCCCCCTCCCCGGCCGCCCCCATCCCACGCCCCCT

GCGGCTGGCGGTGCGCGGCGCTCCTGCCACT

SEQ ID NO:15

>NM_001111033,2 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) de Homo sapiens, variante de transcripción 4, ARNm

AGTGGCAGGAGCGCCGCGCACCGCCAGCCGCAGGGGGCGTGGGATGGGGGCGGCC

GGGGAGGGGGGCGCC

CACACTGACTAGAGCCAACCGCGCACTTCAAAAGGGTGTCGGTGCCGCGCTCCCCTCC

CGCGGCCCGGGA

ACTTCAAAGCGGGCCGTGCTGCCCCGGCTGCCTCGCTCTGCTCTGGGGCCTCGCAGC

CCCGGCGCGGCCG

CCTGGTGGCGATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCT

CGCAGCGGCCGCC

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTCACCTGC

CAAACAGAAG

GAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGT

GTCTCCCTTCC

AGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTG
CTTCACAGAT
TTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGG
CTGGTATCTG
AATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTG
GAATGATCAA
GCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACAC
AAGGTAAACCT
GCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGT
GCCATAGCGG
ACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATC
CTAAAGTGGG
AACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGA
GTCCTTCAAA
CGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGT
CGGAGGAATTG
TTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAA
TGAGAAAGGT
TGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCAC
TCCGAGTCATG
GGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTC
GTATTAAGAAGA
CTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAATGATGATAATTATGTTAAAA
AGAAATCTC

TCATAGCTTTCTTTTCCATTTTCCCCTTTATGTGAATGTTTTTGCCATTTTTTTTTTTGTTCTA
CCTCAAA
GATAAGACAGTACAGTATTTAAGTGCCCATAAGGCAGCATGAAAAGATAACTCTAAAGTT
AAGCATGGGC
AGGAGTTGACTTCATCCAATCTCTATGTTATGTTTAATTTTATTTTGAAAGCAACACCTCA
ACTCATCTT
TTTATTTAATAAGGAAGAAATATATTACAAAAGTATAAAATAAGCTCTATAAAAATGTTATA
GTCATTAA
GTTTTTATTTTACTTGAACCAAGAGCACATGAATGAACAGGAAAAGATGTAAAAACATTTT
TTTCTGAGA
TGAAAACATATTAATTAAACATGCAAATTAGAGCATGCTATCTTTAGGTGATGCAATCTAT
GTTTCCCCC
TTTTTAAGTTAGCAGGACTTTTTAAAAATAAATATTGCTCTAAACTTTAATATATCGAACGT
GAGAGTGG
AGCTGCTTAGTGGAAGATGTAAGTGAGGTGGGTGTCCCATGTGCTTGGTCTCCCCTTCT
GCTGTTCTCCT
GTTCTTCATAATCCACTACTGCAGCAGTCCCTGAACCACTAAACTTGTTCCTTTCATTTAC
AAAAGAGAT
ACCTGACATCCTGAGACACTGAGAAATGTCCTGAAGTCACACAGCTAATGGCAGAACTG
GCACTAGGTCC
AAATCTTGTGATAATGAACACCGTAAGGTTAGCTAGCTTCCTACTTTCCCTTGAATAGTG
CTTTTCTCCC
TATGTAATATCTTTTATTATGATATTTGTGGTTTAGAAGGCATATTGAGTTATTTTGCAGAA
TCATAATG

GACCCGCACAAAATCTCAGAACCATATCTGTTGACATTTTTTCTCATAGAAATATCATGGT
TACCCCATT
TGTTAATGAGCATTAATGTTTTCTGAACACTTCCAAAGATTAATCAAACATAAATATTCATT
GTCTGAAA
ATGTCTTTAAGATACAATTCAGAGGTCCCTATTTCCTTTGTACATACACACTTAGAAAGAA
AAGACAGAA
AAGGAAGAGGAAGGAAGGAAATATTTTGAGAATATATTGAGAAGAATTAAGAAAACTCTT
CAATGAAGTG
TTAACAACCAAACCCTACAGACGGTATCAGAAACAGCAAATAGATATTCCTCTACCCTTT
CACAGTGAGT
GAGTGAGTACAGAAGAATGCTCATGATAGTTTTGCCTTCATTCTACTTTCTGTGGACACA
GAGTAATGAA
TATTTAATGGGACATTAAATATGCCCTTCAAATCTATAATTTTACTTTGGTAAACGAGATTT
AACATGAT
GTCTTTTATGCTCCTAAAACATCTTTTTTCAAACTCCATTCCTTAGAACATTCTTCTACTGA
GATGATCC
AAGACCAAAAGTGTTCTTTGGTACTTGCTTATAAAGTGATAGTACATGTTAGCATATAATG
TATTTTGAA
GAGTGAAGTAAATGCTATTGATAACAGTAAAAAAAAAAAAAAAAACTAATAACAGTAAAGA
AATGCTACT
TGATTTTTTTTTAAACTGGATTGCTCAGATTACCTGATCGTGGTGGAACCCTTTTATTAAG
AGGAGGGGA
AACTTTTTACTATCCCATATTTAACTGTTCTATAAAGCAAAGCACAGCTTGGGTAATAGCG
TTCTGAAGG

ATATACTTCTGTATTTTCTCATAGAGTACAATTTAGTGATTATGCTTCATTTCACTATGGAA
ATATGTTA
CTGAATCTATCTTCATTTTACTGAGTTGAAATAAGGAAGGCAAAAAACTGACAGCTATGG
AGTTTGCGTG
TACTTCCATACTCGTTAATGCTCTCATCCACTTATTAAATAATCATAGAGCACCCATATCT
TGCTTGCCA
CAATATCGGGTACAAGAGGGAATACAAAGATAGATAGGTCCTGCCCTCAGGGATTTTAA
AGTCTAATTTG
GGAATGGGAATAGGGATGTGAGTGTGTGGGGGAAGAGATTAAATTGACAGATAAAATAC
GAAGTGGGATG
TCTTGAGTTCTGCATGACAGTGGGTTTCTAGGATAGGTCTGAAAATTGCTTTCATTTGCA
ACACATTTAG
AAAGTAGCTTTATTTGGATATTACAGACAATCTAAATATATCATCAGTTTTTAAAAGTGCC
TATGTGAAG
TGATTTTTAAAAAGAGCCTATGTGAAGGGGTAATCTTGCTTGTTCTTGTTACTAATTTCTC
ATAGATTGT
TTTTCTGCATATATAAGAACGAAATTATTTATTTACTATGGTTGTACGTGCCTCAAATAAA
CAAGAATGA
TATTTCCTGTTTTATTTACTTATGTTGGGTAAATATGCTTATTGAATTTTTAAGAGAGGATT
TTTTACCA
TCTCCATTTTTCTTGTCATTATGTTTTGTAGCTTATTTGAGGGTGTCTAAATATAATTTCAT
ATTTTATT
GGTTCAACTTTCACTCTGAAGAAATCCGTATGTTAGTACATTTTGAGGTATTTTTCTTGTT
CTTGTGTTG

TTTAACTATGACTCCTAACTGAGTAGTCTTATATTTCAATTACAAAATACATTTTTTAAGAA
AGGGAATA
GAGCAGCAAAAATGATAAGGAAAATGTTAAAAGTTGTAATATTTCCTTTACTCTTAACAGG
ATTATATAT
AGAACATGCTCACTTACAAAAATAGGATGATGAAGTTTAGAGCATAAGGCAGGCTTCTTG
TATATACTTA
TGCTGTCAAATGTTATATTGTTTTTAATGGAGTCCCATTGTGTAATATTTATTTCTTTTACA
TTTTGTTA
TAAGCAAAAAAAAAAAAAATTCTCCTTAGGTTATGTTCAGAGTATCAGTGTTCTTTACTCC
TTACAGATA
TTTTGGCTTTGGGGTATAATACAAGACTTGGGAAAACACTATTATGAATTTTCAGTACTGT
ATAAAGTGG
TGATGGGATTTAAATGCAGCATCACTTTCTGAAAATAAGAGAAACATTATTTGTTGTCAGT
ATTTCAGCA
TGAACTTGTTGCCTTGTAAATTTTGCCTTTAAGTTTGTAATTGGTACAGATTCTGTTGTAT
GCTTTCTTC
TATGTCTAAAATATTTGGCATGTCACATCTAGAATTCTTAATTTATGTTCTGACTTGAGAG
TTAAGTGAA
ACATGACTGTCGTGCACTATTTTAGGCATAGCACTTGCTTTTCATCTTTATACTTTCAATT
AACTTTGCA
TTTTAAATTTCCATGATTGTATGAAAATAGTAACCTGGTTGCAGTATCTGAAAAAATTAAA
ATTAGCTTT
TATTTAAAAATGAAAATCTACAATAGATTCATTAGGTTAGAAGTTCCAGAATAATTTATTAT
TTTATTAC

ACCTACTATTGTAGAATTACTAATAAAACAAAACAAAACTACTCCTATTTTCCTGGAATTTT
GCCACCAT

GTGACTTATTGGGGCAGAGAAAACTCAGGGTTGTCTTTGAGTCTGCACAAAAGCACCAG
GGAACCTGCTT

AGCAAATCGTCTGAAAACAGGGAGCTGATGTTTGCCATTATACAAAGTTTGAGTAAACAA
CTTAAAATTG

CTTGTTAGGGCATAGTCTTTGATTGAAATAAGTATGAGAATGTATTTGGCTAAATAAATGT
ATTTAAAAT

ATACAAATTTTATTTCCCACTGGAAAATTAAGAAAGTAGCAGTACCAAATGAATAAAAGCT
GGCAGTTGA

TGTCTTCAATAATCATTCCTTTAAAATAAATTCACAAACACATCATTACAAGCTACTTAGAA
ATGTTTAG

TATTCGTATCTTAAAATGGCACCATTGTGGTTTTCAAAGATATTTTAAACATCTTTTGTGA
AACATACTA

TTTCTGTTTGACAATGCTTTGTTCTAGCTCTGTGTGCTGATACCTACATGGAGTTTTTCTG
CTATTTTAG

TGAAAACAGTAATTCTTTTATCTTGAGAGCTGCTTCTAAATAACAAAAAAGTTAATTGGAA
TGTAAGTTT

TTAAAAAATGTTAATATTAAATAGAATTTTTATAATATGGGCATTTTTCAAAACATTTTAAT
GAAAATAT

ATAGATATTTGACTTTCTTTTTTTCATCTAGCCTTGCTTTATATTTCATTATTTTTCTCACTT
TTTTTCT

TAATATTCCCTCACTATCTTTCAACATTATCATTAGTTCCTAATTTTAAAAATAACTCTTATT
TAACTTA

ACCGTCTGGAATTTAGCCTTCTAATGAAAGAGAATCCCTTAGTACTCTCAGAGATTATAT
AAAGTTATTC
CAATTTTGTGTAGATGACGAAACCAAGGATCAGAGATTAAATGACTACTAGTTACTAGCA
GAACTCTTAT
GAAAGCCTGGTGGTGACACCCAGCACTGTTCCCTGCCATATCCCCAACTTTTACTGATT
AAAAATTAATT
CGCATGCATCTAAACCTACCTTGAATGCACACTAACGTAATGTGCCATTCAATGATGATG
ATAAAATCCC
ACTTTTCTTTGGGTTTCTACTAAAATAATTTACTCACTCAGAGTGAGGTCAATGAGAAAAA
CTAAACTAG
GCTAAGAAAGAGTTGTAGAATGGTTGTTGAGCTAAGTAGGCAACCACTGGGGTGCTGAT
AAAATTAATGG
ATAAAATTTAGGAACTGTGAGAGTATAGAATTTCTTAGTGCAAGTAATGATTAGAGAAGC
TTCCTGACAT
CCCCCACCCTTTCTGTAAGGACTGTTCTTTCTCTTTGTACCTTGGAATGGGGGTGAAAG
GTGATTTGATA
GCTGAATTTGGGACTATGTCCAGTGGGATATTATCTAACTTTTCTCTCTTTCTCTTTTTTT
TCCCCTCAG
TTTCTCATTAGTTTGTCTTTGGCATTCATCTTCTTTTAGTGCATTAAAAAATGTTTGGCAG
ATCTCATCA
ATCCCAAGTCACTCTATAATTCCTGTATTTCTTTAGTTGTCGTTTAACCTGTCCAAACTTC
TACACAATG
AACTTCTTAACAAGATTTTAAGTTCTCTGTATAAGAGGTTTCACCTCATAACTTCTCCAGT
AATCCTTCA

TTTGGCACTATAGAGTATTTGTTAATGGCAGAGATGATTTTTCTTTTAAAACCTAAAAAGA
CTAGCTGTT
ATTTGTATTCTAGCTTTTAGCTAACATATAAAGAATGTCTACTTTTGCTTTAATGCTAAATT
CCGCTTGA
GAAATAGTAACTGGGAAAGACAATTTGAAATATATGCCCCATAATGTGATTGTTAAATTTA
TTTCTGCTG
TTCCATACCATTGCTTTGTTTTGCTTTTGACAAACTAAGCCATTATGCTATTAGTTTGGAA
TATAATACT
ACAGCAAAATTAGGTAACAATCCCTATTTTAAAATTCCCCTAACAATAATAGAACTGCCAG
CATACTTTT
CTCTTTCAGTTGTAGATGAATACATTCGAGAGAATATGAGCTGTATTTCATCCTAGATTTT
AATATTTTC
AGATGTGACTGTATTTCCTGATCATTGGTCCAAGTTGTCCTAAAAGAAATTTTTCTCTCCA
GACCTAACA
GTTTTAACTGCAAGAGTTTACTGTGGGTTATGTTAATCTGAATTTTAATAGGGCCACTAA
GAATCTGAGT
GCCTTAGGAGATTACCCTTATACCCACTGCCATCACATCCAGTCAGGCCTGTTGTGCTC
TATATAAATCT
TCCCAGCTGAGGGGCAGGTGCGGGCTAAAATCCAACTGCAATTGGCTCCCAGACATAA
TTTTATATTTTA
CAGAGAAGCATCTTATTGGCTTATATGTGTTTAAAGAATGGTCTGGCTTATACATCTTCA
GAAAATGAGA
ATTAAAAAGTCAAAATAATTCTTGACATCTACAGATTGAACAAAGAACTTAGAAGAAATAA
TACTTTATC

TTTTCATCCTGGCATTCCTGAGAGAAGAGAAATTGATTGTTTATCATGTTGGTTTAATTTT
TCAACCCAG
ACAATCTGCAGCAAGGCACATGGACCCCAATTTTGATATCGTCCATACAGTTTTCATTCT
ATGCATGGAG
CTAATTACTGACTTTGCCTGTAAAGAGAGGATTGTGTGCCTAAATTTTGTCTAACAAATG
CAAGCGTAGA
ATGACATTTACTAATATTTCTATTTCTTCCATAGGCTAAATAATAGTAACTAAGTATTTTTA
AGGACACA
GCCCTTTTTTTCTCTTTATACAAAATGAGAGTATCTGAGCCAAAATATTAAATTCTAGTTC
TTTTCCGCA
ATGACTAGTGTCAAGCTCATGTACTCTTCTGATTCTAGACTGGAGAAGATTATTCAAACT
TGATCTGTGT
TTCAGGTTTTTAAATGTCCTAAAAACAGAAAATTAGATTCAGATCTCAAAAAAGGAATTTT
GGATTGACT
TTCAAAGTACTAATACTAATTATACTTTTCTTTTGGTAGCGTGACTCTTCTTATACCTAAGA
ACATATTA
CAAATGTCAAAACCATTGCATTTTGACATTGCAAAACATGCCTTGAACTCTTGAACTACT
GTGAAAAGAA
TCACCGTTGTAAAGACTTTTTGTAAGCTAGCTGATACTCTTAAGTATGTAAAAAGATTGTC
TTTCAGCCG
ACAGGCCCAAAGGAATGTATATAAGGAAGGAATATGAAAAAATAAATTAGGTTTTAAAAT
AGGAATTGGG
CAATAAACTGTATCAAAAATATGTAGATGGATTTTAGTAGTTGTAATTTAAATGTGGAAGG
TGAAGAGAA

TTTCAAACTCCAAAGAGAAATGAATGATATTCAGATGTTTCATTAATTTCTAGTCTGTGAA
AATATGCAT
TTTATAGTAATATGTATAGACTTATTTTATTTAGAAATAATAGTGTTTTAGAATTTATTAAAA
ACTCAGT
GATAGCCTTTATACCAAAATGTTTAACTTTACCAACAGCAAGTCATAAAAGTATTTATTTT
AAAGCTTTT
TAATATTATCGTGTAACTTTCATCTGTCTTCAGATGTAAATAATTATCTGCCTAAATGTTAT
ATTTTTAT
GTATGCATTTTCTGAAAATGTATTGTTTTGTAAAGTGGGAAAGATAATAAATCAAGCACTT
CTTGCACTT
GTTTCTGTGAAGCATATAGAACTCTATTTTAAATAAAGGAAGATGTGTCGTA

SEQ ID NO:16 Complemento inverso de SEQ ID NO:15

TACGACACATCTTCCTTTATTTAAAATAGAGTTCTATATGCTTCACAGAAACAAGTGCAAG
AAGTGCTTGATTTATTATCTTTCCCACTTTACAAAACAATACATTTTCAGAAAATGCATAC
ATAAAAATATAACATTTAGGCAGATAATTATTTACATCTGAAGACAGATGAAAGTTACACG
ATAATATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTATGACTTGCTGTTGGTAAAGTTAAACATT
TTGGTATAAAGGCTATCACTGAGTTTTTAATAAATTCTAAAACACTATTATTTCTAAATAAA
ATAAGTCTATACATATTACTATAAAATGCATATTTTCACAGACTAGAAATTAATGAAACATC
TGAATATCATTCATTTCTCTTTGGAGTTTGAAATTCTCTTCACCTTCCACATTTAAATTACA
ACTACTAAAATCCATCTACATATTTTTGATACAGTTTATTGCCCAATTCCTATTTTAAAACC
TAATTTATTTTTTCATATTCCTTCCTTATATACATTCCTTTGGGCCTGTCGGCTGAAAGAC
AATCTTTTTACATACTTAAGAGTATCAGCTAGCTTACAAAAAGTCTTTACAACGGTGATTC
TTTTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGCATGTTTTGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTG

ACATTTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAGTCACGCTACCAAAAGAAAAGTATAATTA
GTATTAGTACTTTGAAAGTCAATCCAAAATTCCTTTTTTGAGATCTGAATCTAATTTTCTGT
TTTTAGGACATTTAAAAACCTGAAACACAGATCAAGTTTGAATAATCTTCTCCAGTCTAGA
ATCAGAAGAGTACATGAGCTTGACACTAGTCATTGCGGAAAAGAACTAGAATTTAATATT
TTGGCTCAGATACTCTCATTTTGTATAAAGAGAAAAAAAGGGCTGTGTCCTTAAAAATAC
TTAGTTACTATTATTTAGCCTATGGAAGAAATAGAAATATTAGTAAATGTCATTCTACGCT
TGCATTTGTTAGACAAAATTTAGGCACACAATCCTCTCTTTACAGGCAAAGTCAGTAATTA
GCTCCATGCATAGAATGAAAACTGTATGGACGATATCAAAATTGGGGTCCATGTGCCTT
GCTGCAGATTGTCTGGGTTGAAAAATTAAACCAACATGATAAACAATCAATTTCTCTTCTC
TCAGGAATGCCAGGATGAAAAGATAAAGTATTATTTCTTCTAAGTTCTTTGTTCAATCTGT
AGATGTCAAGAATTATTTTGACTTTTTAATTCTCATTTTCTGAAGATGTATAAGCCAGACC
ATTCTTTAAACACATATAAGCCAATAAGATGCTTCTCTGTAAAATATAAAATTATGTCTGG
GAGCCAATTGCAGTTGGATTTTAGCCCGCACCTGCCCCTCAGCTGGGAAGATTTATATA
GAGCACAACAGGCCTGACTGGATGTGATGGCAGTGGGTATAAGGGTAATCTCCTAAGG
CACTCAGATTCTTAGTGGCCCTATTAAAATTCAGATTAACATAACCCACAGTAAACTCTTG
CAGTTAAAACTGTTAGGTCTGGAGAGAAAAATTTCTTTTAGGACAACTTGGACCAATGAT
CAGGAAATACAGTCACATCTGAAAATATTAAAATCTAGGATGAAATACAGCTCATATTCTC
TCGAATGTATTCATCTACAACTGAAAGAGAAAAGTATGCTGGCAGTTCTATTATTGTTAG
GGGAATTTTAAAATAGGGATTGTTACCTAATTTTGCTGTAGTATTATATTCCAAACTAATA
GCATAATGGCTTAGTTTGTCAAAAGCAAAACAAAGCAATGGTATGGAACAGCAGAAATAA
ATTTAACAATCACATTATGGGGCATATATTTCAAATTGTCTTTCCCAGTTACTATTTCTCAA
GCGGAATTTAGCATTAAAGCAAAAGTAGACATTCTTTATATGTTAGCTAAAAGCTAGAATA
CAAATAACAGCTAGTCTTTTTAGGTTTTAAAAGAAAAATCATCTCTGCCATTAACAAATAC
TCTATAGTGCCAAATGAAGGATTACTGGAGAAGTTATGAGGTGAAACCTCTTATACAGAG
AACTTAAAATCTTGTTAAGAAGTTCATTGTGTAGAAGTTTGGACAGGTTAAACGACAACT

AAAGAAATACAGGAATTATAGAGTGACTTGGGATTGATGAGATCTGCCAAACATTTTTTA

ATGCACTAAAAGAAGATGAATGCCAAAGACAAACTAATGAGAAACTGAGGGGAAAAAAA

AGAGAAAGAGAGAAAAGTTAGATAATATCCCACTGGACATAGTCCCAAATTCAGCTATCA

AATCACCTTTCACCCCCATTCCAAGGTACAAAGAGAAAGAACAGTCCTTACAGAAAGGG

TGGGGGATGTCAGGAAGCTTCTCTAATCATTACTTGCACTAAGAAATTCTATACTCTCAC

AGTTCCTAAATTTTATCCATTAATTTTATCAGCACCCCAGTGGTTGCCTACTTAGCTCAAC

AACCATTCTACAACTCTTTCTTAGCCTAGTTTAGTTTTTCTCATTGACCTCACTCTGAGTG

AGTAAATTATTTTAGTAGAAACCCAAAGAAAAGTGGGATTTTATCATCATCATTGAATGGC

ACATTACGTTAGTGTGCATTCAAGGTAGGTTTAGATGCATGCGAATTAATTTTTAATCAGT

AAAAGTTGGGGATATGGCAGGGAACAGTGCTGGGTGTCACCACCAGGCTTTCATAAGA

GTTCTGCTAGTAACTAGTAGTCATTTAATCTCTGATCCTTGGTTTCGTCATCTACACAAAA

TTGGAATAACTTTATATAATCTCTGAGAGTACTAAGGGATTCTCTTTCATTAGAAGGCTAA

ATTCCAGACGGTTAAGTTAAATAAGAGTTATTTTTAAAATTAGGAACTAATGATAATGTTG

AAAGATAGTGAGGGAATATTAAGAAAAAAAGTGAGAAAAATAATGAAATATAAAGCAAGG

CTAGATGAAAAAAAGAAAGTCAAATATCTATATATTTTCATTAAAATGTTTTGAAAAATGC

CCATATTATAAAAATTCTATTTAATATTAACATTTTTTAAAAACTTACATTCCAATTAACTTT

TTTGTTATTTAGAAGCAGCTCTCAAGATAAAAGAATTACTGTTTTCACTAAAATAGCAGAA

AAACTCCATGTAGGTATCAGCACACAGAGCTAGAACAAAGCATTGTCAAACAGAAATAGT

ATGTTTCACAAAAGATGTTTAAAATATCTTTGAAAACCACAATGGTGCCATTTTAAGATAC

GAATACTAAACATTTCTAAGTAGCTTGTAATGATGTGTTTGTGAATTTATTTTAAAGGAAT

GATTATTGAAGACATCAACTGCCAGCTTTTATTCATTTGGTACTGCTACTTTCTTAATTTT

CCAGTGGGAAATAAAATTTGTATATTTTAAATACATTTATTTAGCCAAATACATTCTCATAC

TTATTTCAATCAAAGACTATGCCCTAACAAGCAATTTTAAGTTGTTTACTCAAACTTTGTAT

AATGGCAAACATCAGCTCCCTGTTTTCAGACGATTTGCTAAGCAGGTTCCCTGGTGCTTT

TGTGCAGACTCAAAGACAACCCTGAGTTTTCTCTGCCCCAATAAGTCACATGGTGGCAA

AATTCCAGGAAAATAGGAGTAGTTTTGTTTTGTTTTATTAGTAATTCTACAATAGTAGGTG

TAATAAAATAATAAATTATTCTGGAACTTCTAACCTAATGAATCTATTGTAGATTTTCATTT

TTAAATAAAAGCTAATTTTAATTTTTTCAGATACTGCAACCAGGTTACTATTTTCATACAAT

CATGGAAATTTAAAATGCAAAGTTAATTGAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTATGC

CTAAAATAGTGCACGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCAAGTCAGAACATAAATTAAGA

ATTCTAGATGTGACATGCCAAATATTTTAGACATAGAAGAAAGCATACAACAGAATCTGT

ACCAATTACAAACTTAAAGGCAAAATTTACAAGGCAACAAGTTCATGCTGAAATACTGAC

AACAAATAATGTTTCTCTTATTTTCAGAAAGTGATGCTGCATTTAAATCCCATCACCACTT

TATACAGTACTGAAAATTCATAATAGTGTTTTCCCAAGTCTTGTATTATACCCCAAAGCCA

AAATATCTGTAAGGAGTAAAGAACACTGATACTCTGAACATAACCTAAGGAGAATTTTTTT

TTTTTTTGCTTATAACAAAATGTAAAAGAAATAAATATTACACAATGGGACTCCATTAAAAA

CAATATAACATTTGACAGCATAAGTATATACAAGAAGCCTGCCTTATGCTCTAAACTTCAT

CATCCTATTTTTGTAAGTGAGCATGTTCTATATATAATCCTGTTAAGAGTAAAGGAAATAT

TACAACTTTTAACATTTTCCTTATCATTTTTGCTGCTCTATTCCCTTTCTTAAAAAATGTAT

TTTGTAATTGAAATATAAGACTACTCAGTTAGGAGTCATAGTTAAACAACACAAGAACAA

GAAAAATACCTCAAAATGTACTAACATACGGATTTCTTCAGAGTGAAAGTTGAACCAATA

AAATATGAAATTATATTTAGACACCCTCAAATAAGCTACAAAACATAATGACAAGAAAAAT

GGAGATGGTAAAAAATCCTCTCTTAAAAATTCAATAAGCATATTTACCCAACATAAGTAAA

TAAAACAGGAAATATCATTCTTGTTTATTTGAGGCACGTACAACCATAGTAAATAAATAAT

TTCGTTCTTATATATGCAGAAAAACAATCTATGAGAAATTAGTAACAAGAACAAGCAAGAT

TACCCCTTCACATAGGCTCTTTTTAAAAATCACTTCACATAGGCACTTTTAAAAACTGATG

ATATATTTAGATTGTCTGTAATATCCAAATAAAGCTACTTTCTAAATGTGTTGCAAATGAA

AGCAATTTTCAGACCTATCCTAGAAACCCACTGTCATGCAGAACTCAAGACATCCCACTT

CGTATTTTATCTGTCAATTTAATCTCTTCCCCCACACACTCACATCCCTATTCCCATTCCC

AAATTAGACTTTAAAATCCCTGAGGGCAGGACCTATCTATCTTTGTATTCCCTCTTGTAC

CCGATATTGTGGCAAGCAAGATATGGGTGCTCTATGATTATTTAATAAGTGGATGAGAGC

ATTAACGAGTATGGAAGTACACGCAAACTCCATAGCTGTCAGTTTTTTGCCTTCCTTATTT

CAACTCAGTAAAATGAAGATAGATTCAGTAACATATTTCCATAGTGAAATGAAGCATAATC

ACTAAATTGTACTCTATGAGAAAATACAGAAGTATATCCTTCAGAACGCTATTACCCAAG

CTGTGCTTTGCTTTATAGAACAGTTAAATATGGGATAGTAAAAAGTTTCCCCTCCTCTTAA

TAAAAGGGTTCCACCACGATCAGGTAATCTGAGCAATCCAGTTTAAAAAAAAATCAAGTA

GCATTTCTTTACTGTTATTAGTTTTTTTTTTTTTTTTTACTGTTATCAATAGCATTTACTTCA

CTCTTCAAAATACATTATATGCTAACATGTACTATCACTTTATAAGCAAGTACCAAAGAAC

ACTTTTGGTCTTGGATCATCTCAGTAGAAGAATGTTCTAAGGAATGGAGTTTGAAAAAAG

ATGTTTTAGGAGCATAAAAGACATCATGTTAAATCTCGTTTACCAAAGTAAAATTATAGAT

TTGAAGGGCATATTTAATGTCCCATTAAATATTCATTACTCTGTGTCCACAGAAAGTAGAA

TGAAGGCAAAACTATCATGAGCATTCTTCTGTACTCACTCACTCACTGTGAAAGGGTAGA

GGAATATCTATTTGCTGTTTCTGATACCGTCTGTAGGGTTTGGTTGTTAACACTTCATTGA

AGAGTTTTCTTAATTCTTCTCAATATATTCTCAAAATATTTCCTTCCTTCCTCTTCCTTTTC

TGTCTTTTCTTTCTAAGTGTGTATGTACAAAGGAAATAGGGACCTCTGAATTGTATCTTAA

AGACATTTTCAGACAATGAATATTTATGTTTGATTAATCTTTGGAAGTGTTCAGAAAACAT

TAATGCTCATTAACAAATGGGGTAACCATGATATTTCTATGAGAAAAAATGTCAACAGATA

TGGTTCTGAGATTTTGTGCGGGTCCATTATGATTCTGCAAAATAACTCAATATGCCTTCT

AAACCACAAATATCATAATAAAAGATATTACATAGGGAGAAAAGCACTATTCAAGGGAAA

GTAGGAAGCTAGCTAACCTTACGGTGTTCATTATCACAAGATTTGGACCTAGTGCCAGTT

CTGCCATTAGCTGTGTGACTTCAGGACATTTCTCAGTGTCTCAGGATGTCAGGTATCTCT

TTTGTAAATGAAAGGAACAAGTTTAGTGGTTCAGGGACTGCTGCAGTAGTGGATTATGAA

GAACAGGAGAACAGCAGAAGGGGAGACCAAGCACATGGGACACCCACCTCACTTACAT

CTTCCACTAAGCAGCTCCACTCTCACGTTCGATATATTAAAGTTTAGAGCAATATTTATTT

TTAAAAAGTCCTGCTAACTTAAAAAGGGGGAAACATAGATTGCATCACCTAAAGATAGCA

TGCTCTAATTTGCATGTTTAATTAATATGTTTTCATCTCAGAAAAAAATGTTTTTACATCTT

TTCCTGTTCATTCATGTGCTCTTGGTTCAAGTAAAATAAAAACTTAATGACTATAACATTTT

TATAGAGCTTATTTTATACTTTTGTAATATATTTCTTCCTTATTAAATAAAAAGATGAGTTG

AGGTGTTGCTTTCAAAATAAAATTAAACATAACATAGAGATTGGATGAAGTCAACTCCTG

CCCATGCTTAACTTTAGAGTTATCTTTTCATGCTGCCTTATGGGCACTTAAATACTGTACT

GTCTTATCTTTGAGGTAGAACAAAAAAAAAATGGCAAAAACATTCACATAAAGGGGAAAA

TGGAAAAGAAAGCTATGAGAGATTTCTTTTTAACATAATTATCATCATTAGGCTTTGCAGT

CTTCTTTGACACAAAGTTGAGATATAGTCTTCTTAATACGAAGAGCAGTTAGGCGGGCC

GCTCCGTTGGCATACCAACACTCACGCATTATTCTCCCCATGACTCGGAGTGCTTCACA

ACTTTGCCACTGGTTTGGGATACTTGGTCGAAACTTCTGGTCACAAACAACCTTTCTCAT

TTCCTCTATCGAGGGATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAATTGGTACTCCTCAAC

AATTCCTCCGACTGAACACCTCCGGGCTATTTCCCAGTAAACCAGACCAACAGAATAGA

TGTCAGCTCGTTTGAAGGACTCAAAGATATTCACATTCATTGTATCATCAAGCATTTCAG

GAGCCATATACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGAGGTATGTCGATAGTGTTCAGTA

TTGAATCATGCTTCACAGCCAACCCTAAGTCCGCTATGGCACAAGTTTCACACTTTTTCA

CTAAGATATTCTTTGATTTTATGTCTCGATGAGCAATAGCAGGTTTACCTTGTGTACCAAC

AATCTCCATATGAAGGTGTGCCAGACCACTAGCAATTGAGAGCGCCAGCTTGATCATTC

CAGCCACGGTCACTATATTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGTTCATGATATT

CAGATACCAGCCAAAGTTGAGTCCAAGTTCCATTATCTGTTGGAAGGTGCAGTGTTATGT

TGTTGCAAAAATCTGTGAAGCAGCATTCGGTTTTGGTAACATTGTTGGAACTATGACAGA

AGACTTGAGCATTCAGTTCTGGAAGGGAGACACAGGATTTGATCACCTGCTCTTTTCCAT

TGGTTAGCATGACTGATGCCCAACATGCTCCTTCTGTTTGGCAGGTGAAGTTTGAAGAA

TCACACAAAAGACATACACACTTCAGTCCTGGCGAGAGCTCGGCGGCCGCTGCGAGCA

GCAGGAGAGCCTGGCGGAGCGCTGAGCAGAGCGCCCGGGTCATCGCCACCAGGCGG

CCGCGCCGGGGCTGCGAGGCCCCAGAGCAGAGCGAGGCAGCCGGGGCAGCACGGCC

CGCTTTGAAGTTCCCGGGCCGCGGGAGGGGAGCGCGGCACCGACACCCTTTTGAAGT
GCGCGGTTGGCTCTAGTCAGTGTGGGCGCCCCCCTCCCCGGCCGCCCCCATCCCACG
CCCCCTGCGGCTGGCGGTGCGCGGCGCTCCTGCCACT

SEQ ID NO:17

>NM_001111030,1 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) Mus Musculus, variante de transcripción 1, ARNm

GCCCCGGGAACTTCAAAGCGGCCCGCGCTGCGGGCTGCGCTCTGGGACCCCGAAGCC
TTGCACCGCCGCC

GGGTGGCCATGACCCCAGCGCGCGGCTCCGCACTGAGCCTGGCCCTCCTGCTGGTGG
CCCTGGCCGCCGA

CCTTGCGGCAGGACTGAAGTGTGTGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTCACCTGCCA
AACGGAAGGA

GCATGTTGGGCCTCCGTCATGCTAACCAACGGGAAAGAGCAGGTGATCAAATCGTGTG

TGTCCCTCCCGG

AACTAAATGCTCAGGTCTTCTGTCACAGTTCCAACAACGTGACCAAAACCGAATGTTGCT
TCACAGACTT

CTGCAACAATATCACACTGCACCTTCCCACAGCATCGCCAAATGCCCCTCGACTTGGTC
CCACAGAGCTG

ACGGTTGTTATCACCGTGCCGGTTTGCCTCCTGTCCATAGCCGCCATGCTAACAATATG
GGCGTGCCAGG

ACCGCCAGTGCACATACAGGAAGACTAAGAGACACAACGTGGAGGAAGCGCTGGCTGA
GTACAGCCTTGT

GAATGCAGGAAAAACACTCAAGGATCTGATCTACGATGCTACTGCCTCTGGCTCAGGCT

CTGGTCTGCCT

CTCTTGGTTCAAAGAACAATCGCAAGGACAATTGTACTTCAAGAAATCGTAGGAAAAGGT
CGGTTTGGGG
AAGTGTGGCACGGAAGATGGTGTGGAGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAG
GGATGAGAGATC
TTGGTTCCGTGAGGCGGAAATTTATCAGACGGTGATGCTGAGACACGAGAACATCCTCG
GTTTCATCGCA
GCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACACAACTCTGGCTTGTGTCAGAGTATCACGA
GCAGGGCTCCT
TGTATGACTATTTGAACAGAAACATAGTGACTGTGGCTGGAATGGTCAAGCTGGCGCTT
TCCATAGCGAG
TGGTCTGGCTCACCTGCACATGGAGATCGTGGGTACTCAAGGTAAGCCTGCTATTGCTC
ACCGAGATATA
AAGTCAAAGAATATCCTAGTCAAAAAATGTGACACTTGTGCCATAGCTGACTTAGGGCTG
GCTGTGAAGC
ACGATTCTATCATGAACACTATAGACATACCCCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGG
TACATGGCTCC
CGAAATGCTTGATGATACAATGAACCTGAGCATCTTTGAGTCCTTCAAGCGAGCTGACAT
CTATTCGGTG
GGGCTGGTTTACTGGGAAATAGCTCGAAGGTGTTCAGTTGGAGGAGTTGTTGAGGAGT
ACCAGTTGCCTT
ACTATGACATGGTGCCTTCAGATCCTTCGATAGAAGAAATGAGGAAGGTTGTCTGTGAT
CAGAAACTCCG
ACCAAATCTCCCAAACCAGTGGCAAAGCTGTGAAGCGCTGCGGGTCATGGGAAGAATA
ATGCGTGAGTGC

TGGTACGCCAACGGGGCAGCACGCCTGACAGCCCTGCGCGTGAAGAAGACCATCTCC

CAGCTGTGTGTCA

AGGAAGACTGTAAAGCTTAGCTCTGCGTACAGGCAAAGGAAGAGTGCTCACAGCTTTCC

TTCCCGTCTCC

CGCTTTGTGTAAATGTTTTTGCTTCTTTTCTGCTGTGTTTTATTTTAGTTCTACCTCAAGG

ATGACTCAC

TACAGTGTTGAAGTGTCCCAAAGGCAGCATGTAAAGATAACGCTAAAGTTAAGCATGGG

CAGGTCTTGAC

TTTCCCAGTTTCCATGTTGTCCTTAGTTTTATGTTTAAAGGGGACACGACTCGTTTTTTCT

TTTTATTTA

AGGAGGAAGATGTTATGAGTATAAGATAAGCTACATACAATGGTAAAAAAAATATTAAATT

TTTGTTGTA

CTTGAACCAAGAGCATCCACAAATGAGATGAAGACATATTTAAAATGTGAACTACTGTAT

ATTATGGTGA

AATGGAACTGTAAAAATTAACTGGGTCCTTAAAAAGTAAATTTTGCTCAGAATTTTAACAT

CTAAAGAGT

GGAAAGGTGGAGTAACAAAGTGACACCACGTTCTCAGGACTTGCTTTCTCTGCCTATTT

GCCACTCTGCA

TCACTACGACAGCTGTCCCTAAGTAGTTCGAAAACCACCTGAGCCATTACTCCTCCTGAT

ACATAACAGA

GGTCCATATGTCTCAAACACTGTGAAATGGCCCAGAGTCACAGAGCTCTTGCCAGAGCT

GGTTACGAACC

CTGTGACAACTAGCACTGTGAAGTTTGCTGGCCATTATACTCCCTTGAATTCCCATAGAG

CGTTTCTTCC

CAAGTGGGAAGATCAATCATCAGTTATAATATTTTAAATTTAGTCACATAGTGAATGCATT
GAGTATTTT
GTAAGACCATAATAGATTTTCTAGAATTTCAGAACCAATCTATTAGAATTTCATCAAAGAA
ATGTCATCA
TTATCCCATTCGATAATGAAAAAAAATGTTTTCTGAACATTGCCAAATATTGACCAATTAT
AAACATCCA
TTTTCTAAAGATGTATGTCATAAGATGTCATTGCTTTTGAGGTTCATGGTTGGAAAGAAAA
TGACAGAAA
GATAAACACGGAAAGAATTTGAGGAGAGTTCAGAGAACTCTCCCGAAGGAGTGTAACCC
CTTACTGGTAA
CAGAAGATCACATCAGTGATTACAAGGCATTCCTGGCCTTTTAACAGGGACCATGCATG
GAAGGGTTTGG
AGGATCTACCTCTATTCTCCATTTTTGAAGTTCAGAATATTTAACAGGACACCAGATATTT
CTTTCAAAT
GTCCTATAGGCTTTAGTGAAGATGGTTTAACTCAACGTCTTTCAGTGTTCTGAAACAGTT
TCCCGAACCC
CATTCCTTAGAACTTTCATCTACCTAGAAGTTGTTAGAATGGATGTGCACTCTAACAAGG
TCTTGAAAAG
TGATATGTTAACATATTCTATTCTTTGATAGTTCTAGCAGCAAAGACACATTCCATGGATA
TTTTTAAGG
GTAAATATTTGATTGTAGCCTTTCTATTATGAGTAAGGTGAAGTTTTACTATCTAGCATCT
TCTAAAGCC
CAACATGGTAAATGATGTTGTGAAGAATACGTTATGTATCCCATAAGAGGGTAACTTGAT
GTCTACATAT

CACTATGGAGATATGCTACTCGATCCATCTCATTTGACTAAGTGGAGATAAGAGAAACAA
AAGCTGACAG
CTGTGGAGTTTGCATGTACTTCCATTCTCAGTCATGTCCTCATCCATTTATAAGCACAGG
GCACCCCATA
ACTTACTTGCCACAATATTGGGTACAAGAGGGAATAACAAGATAGATAGGTCCTGCCCT
CGGGGATTTTA
AAGTCTAATTTGGGAGTGGGGAAAGACATGTGAGTATGAGGGAAGCGAGTAAATTGACA
GATAAAATATG
CAGTGGGATGCCTTTGAGTTCTATGTGACAATGGCTTCTAGAATAGGTCTTAAAATCACT
TCCAATTTGC
AACACATTTAGAAGGGATCTTTATTTAGATATTACAGCCTAATTATATCATCAGCATCAAA
AGGTGCGCC
TACGTGAATGGATGTTAAGAAGAACCGTGCGAAGGGAGAGCTGGCTTATGTCTATTATC
TTATTTCACAG
TTTCTACATGACGGCAATGGAATTATTTACTTCAATGATTGTATCCAGATATCCAATGAAA
AAAACCTAC
TCTATCCTGTTCCATTCACCACTGTTAGGGAAGTATATTTTCTAGATTTTAAAAGAGGGTG
TTGTAACAT
CTTTATTTTGGTCATTATGTTTTATAATTTATTTCAGGGTATATACAAACATAACTTATATTT
TCTTGGT
TTAGATTTCACAGTGGAGAAATCTGCACATTGGTACATTTTGAGACTTTTGCTCATTATTC
TGTTGCTGA
ACTGTAATCCCTAAGTGAATAATCTTAAAGAGCAGAGCCACAGAAGTAGTCAGGGAACA
ATAGAAGTTGT

AGTTTTTGCTTAACTCTCAACATAGTTCTACATAGATACTGCTCACTTATAAAAAATAGAG
TAATTTTTA
GAGCATAAGGCATATTTACTGTATATATCTATGCAGTTCAATTTTGTATTATGTGTTTTTG
ATGGAATCT
TATGTAACACTTGGTCCTTGTAAATTTTGTTACGAGCAAAAATATCTTCTTAGGTTAGGTG
CAAAGTGAC
ACCATTGCTTTGCTCCTTATGGATATTTTGGCTCTGGGTATAACATAGAGCTTAGGAATG
CTATTATGAA
TTTTTAGTACTGTATGCAAAAAATGGTGGGGTTTATATACAGCATCACTTCTTGAAATACA
GAACGCATT
ATTTGTTGTCTACATTTGAGCATGAATTTGTTGCCTTATAAGTCCTGCGTTTTGAGTTTGT
AATCAGTAC
TGACTCTGTTGTATGCATCCTTCCACGTCTAAAATATTTGGCATGTCACATCTAGAATTCT
TAATTTATG
TTCTGCCATGAGAGTTAAGTGAAACATGACTGTCATGCTCTATTTTAAGCGCAGCACTTG
CTTTTCATCT
TTATACTTTTCAATTAACTTTGCATTTTAAATTTCCATAATTGTATGAAAATAGTAACCTGA
TCGCAATG
TCTGAAGAGTTTCAAATCGGCGTTTATTTTAAAATGAAAAAAAAAAAACTACAACACATTC
ATTAGATCA
GAAGTTCCACAATCACTTATTGTTTTGAGTGCTTCGTCTATTGCAGAATGATTAAATAAAA
GAAATGTCT
ACTGTCCTGGAATTTTGCCACCATGGGACTTACTGAGACAGAGCAAACTCAGGGCAATC
TTGGAGTGGAA

GCAAAAGTCCCAGGGAAGACCGCAGTGCACTGCCTGAAGGCAGGGAGCAGGCATCTG
CCATCATACAAGG
AGCAAGAGAACAACTTGAAATTACTTGGCAGGCAATGATTTTTGACTGATTCTTGAAAGG
AAATATGAAC
ATTTACATGGCTAAATTAATTCATTTAAAATGTGGAAATTTTGATTTCTATCAAGCAGTTAG
GGAACAAT
AACAAATGCATCCAAGTTGGTTGCTGAATTCTTCAGTATTCGTTTCCTTTATGTAACTTGA
AAAACTAAT
ATTATCAATCACTCAGAAATGTTTATGCTTAGTGTCCTAAAATGGTGTCACTGTAGTTTTT
GAAGCTCCC
CTCTCTCTTTTTTCACTTGTGGAATGTATTATCTCCATGAATAACAATACTGTGTTTTAATT
CCAGATCC
TGATATTCACTTAGATTTTATTCACTGTCTTAGTGAAGACAGTCATCATTTTAAGGGCTTT
TAATTTTTT
TTTTTTTTGCAGGATTCTTTAAAACTAAACCAAAAAAGATAGAGAAACAGATAGATGGACA
GAAAGAAAG
AAAGAGAGAAAGAAAGGAAGAAAGGAAGAAGGAAGAAAGAGGCAAAGGAAGAAAATCT
AGAAGGCAAAAC
ATTCATTAAGTCTAGTATTAGTCAGAATTTCTATAGTGTTCATGTTCTTCTGAGGATACTG
ATGCAAACT
CCCTGGTGCCTGGCTTTCTCTTTACCCTCCACCTTAGCTTCGTTTCATTATCTTTCTTCTA
CTATTAAAC
TTGATGTTCTTTCATCACCTTCCAAAATTATAGTTACTTCCTAATTATTTTTAAACATAGCT
ATTATTTA

ACTTAATCATTATAGAATTGCACATTTATAATGGAGAAGAAATCCCTTAGTGTTCTAAATT
CTTTTATAT
GTGCCACAGCACAAAATGAAAATGAGAATGTAAAAGTTAAAGGGACTCTGAGCCTCAGA
TCTTGGTTCTA
ATATTTTGTAGACGAAGAAACTGAAGACCGGTCATTAGATGGCAGCTAATGGTTGTAGAA
ACACAGTGGT
GACACCTACTTCTGCAGCCTCGCCCACGTTTACAAATTGAAAAGTCAATCAGCATGGATT
TAACACTGCT
TCATGCACATATTAACATCACATGCCATTCAGTGCTGGTGGTCAGACCCTACTTGTTGAT
GCATTTCTAT
TAAAATAGATGGCTTAGGCCAAGGTCACTAGGGAAAAAATGAAAATAGACAAAGCAAAA
ACCTAAAAGTT
GTTATCGAGATAGGCAGAAAAGCCATGAAGCACTGATGAGTTTGGAAATGTAATTGAAG
AAATTTAGTGT
GTGGAGGGTTTTAGTGCTGGCTGGAGGTGTAGAGCAGAGGCCGAGAGGACTTGCCTC
GAAAGTGAAAAGA
TTTGGGTTCAATTTTCAGCACTGGTAAGAGAAGGAAGATAGGAAGGAGGTAAGAAGGGA
AGGAAGGAAGT
GAGGAAGGAAGAAAGGAGGAAAGGAAGGATAAAAGAAAGCATTCTTAGTATGAATAATG
ATTATCGAAGC
CTCTGGACCTTCCTTGCTCCCTTCCTGAATGCATTGTTCCTTTCCCTTGTGTGTTGGAAT
GGTGAAAGGT
GATTTGGTACACGAACTGGAGACTATGTTTAGTGTCATTTATAGTCTCTCTCTTGTTTGTT
TTGTCTTTG

ACATCATTGTCTCCCCTGGTGGCAGATTTCCTGAGCCCTGCCCCCACCACTCTACTCAG
CTCTGTCCTTT
CATGTATTTGAGCCCTGTCCAGACTGTTACACACGGAACGTCTTAACAAGGTTTTAATTT
CCCCACTGTG
TATAAGAGGCCTCGGCTCACCAGTTCATTAGTGATCGTTCTCCTGACACTGGGAAGAGG
GCTCTGTTAAT
GGCAGACATGACTTTCTTTCTCTTCCATTTTAGTCAGACTGTCTGGTTATCTTGTAGCTTT
TGGCTAGTG
CATAAAGAATGTCCGCTTCTGCTTTCATGCTGAACTCAGCTTCAACAGCGACTTGAACAA
AGACTGTGAA
ATACATATCCCATAATGTGATTGCTCATGTTACGCCTGTGATAATTGAGCCATTGGTTTG
TTTTATTCCT
GCCATCCTTTGAAATATTTTTATTTATTTATTTTTATGTGTTATGGGAGTTTTGATTGAATG
TGGGTCTG
TGTACCATATGCATATCCGGTGCTTGGGTAGGCCAAAAGAGTCTGATCCCCTGAAACTA
GAATTACAGGT
AGTTGTAAGCTGCCATGTGGGTGCTGGAAACCAGAACTTGGTCCTCTGGAAGAGCATCA
GCCAGTGCTTC
TAACTGCTAAGCCATCTCTCTTCTGCTTCTGCCATGTTTTTAGACTAAGCCATGTGCCAT
GCTGCTTAGA
ATGCAGATTATGCTGAAATTAGGTAACGATCTCCACTTTAAAATTTGATATTGATAGCTGC
CAGGATTCT
CCTGCAGTTAGTCATAGATGAACACAACATTTGGGAGAATATGAGCTCCAGCTCATCCT
CATTTTAATAA

TGCCAGAAATGTATTTTTCTCCTTGTTGGTTTATGTTACACTACAAGAAAATTTCCTCCTG
GACCCAACA
CTTTCATTGGAATATGCAATTCTTCCCCGGGTTTTAGGAATCTGACTGTTCACACAGCCT
GAGTGTGGTA
GGAAATTCACCTTTCTTTCCAGCATCCCACATATAAATTCTCCACAGGGAACTCAACAGA
TTGGGGCAGC
TGAGGACTGGGGTGAGCGCTGGAACTAGCTCTTCCCTATAGAGACAGTTCTAGACCTTA
CAGAGAAAGAC
ATTGTGTGTTTCTATATCAACATAAAATGCCCAGGCTTATCCATCATTATGAAATAGATGC
TAAATTTAG
AAATGGTTCTTGACATATGCAAACTGAACACAGAATTTGGAAGAATAGAATACTCTGACT
TTTCTTCTCT
GTATTCCCAAGAGTAACAAGAGTAACAAGGTGGACTCTTTATCCTGGTGATGGGTGTAT
CTTTTCCCCAA
CCTAAGTCATTGGCTGCAAGGCACAGTAACCTCAATTTCTATACATCCACCAAGTTTTCA
TTCTGTGGAT
GAACCTACTCATTTGCTTCACCTGTAAAGGGAGGCTTGAGTGTCAGGCTCTAAGAAAGT
TAACCATACTA
AGAGATTTATCAATATGTTTGGTTTTTCATTGGCAGAACAGTAGTATCTAGGCAATTTTAA
AGATGTAGC
AGTTTCCTGTTCTCTTTACCAAGTGAGAGAATCTGAGTAAAATATTAGACTCCAGTTCATT
TCTAGAATG
GCTTATATCAAGCTCTTGTACTCTCCTGACCCTGAACTGGATAGGATTGTTTACACTTGA
TTGTTGTTTC

AGGTTTTAAAAGGGTCTCAAAAGAAAAAATTGGATTCAGGTCTATAAAAAAAAAAAAGGA
TTTTGTATTA
ATTTTCAAAGCACTAATACTAATTATACTTTTCTTGGGGTAGTGATTCTCTTCTTATACCTA
AGAACATA
TTACACATGTCAAAACCATTGCATTTTGACATTGCGAAACACACCTTGAACTCTTGAACTA
CTGTGAGCA
GAATCACTGTTGTAAAGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTAAGCTTGCTGGTATTCTT
AAGTATGT
AAAAAGATGTCGGCTTCCACAGGCTCAAATGAATGTACATAAGGACTGTGAAAAAAAAAT
AAATTGGGTT
TTAAAATAAGAACTGGGCGATAAATTGTATCTAAACTGCGCAGATGGGCATCGTCGTGC
GGCTGTGTTTT
CATTGTTGAAGGTTGAACAGAGTTCTACAGAGTCGTGGATGACATTCAGATGTTTCATGA
CTTTTGGATC
TGCGAACATATGCATTTTATAGTCATGTATACTTATATTGTTAAGAAATAATCATATTTTAG
AATTTAGT
AAGAACTCAGTGATAGCCTTCATACCAAAATGTTTAACTTTGCCAACAGCTAGTCATAAA
AAAGTATTTA
TTTTAAAGCTTTTTAATACAATTGCATAACTTCTTGCCGCCTCCAGGTGTACATTCTTCTC
TGCCTAAAT
GTTATATTTTTATGTATGCATTTTCAGAAAGCATATTGTTTTGGAAAGTGGCAAAGACAAT
GAATTAAGC
ACTCGTTGCACTTGTTTCTGTAAAGCATAAAGAGCTCTATTTTAAATAAAAGAAAACGTGT
CATAAAAAA
AAA

SEQ ID NO:18 Complemento inverso de SEQ ID NO:17

TTTTTTTTTATGACACGTTTTCTTTTATTTAAAATAGAGCTCTTTATGCTTTACAGAAACAA

GTGCAACGAGTGCTTAATTCATTGTCTTTGCCACTTTCCAAAACAATATGCTTTCTGAAAA

TGCATACATAAAAATATAACATTTAGGCAGAGAAGAATGTACACCTGGAGGCGGCAAGA

AGTTATGCAATTGTATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTTTATGACTAGCTGTTGGCA

AAGTTAAACATTTTGGTATGAAGGCTATCACTGAGTTCTTACTAAATTCTAAAATATGATT

ATTTCTTAACAATATAAGTATACATGACTATAAAATGCATATGTTCGCAGATCCAAAAGTC

ATGAAACATCTGAATGTCATCCACGACTCTGTAGAACTCTGTTCAACCTTCAACAATGAA

AACACAGCCGCACGACGATGCCCATCTGCGCAGTTTAGATACAATTTATCGCCCAGTTC

TTATTTTAAAACCCAATTTATTTTTTTTTCACAGTCCTTATGTACATTCATTTGAGCCTGTG

GAAGCCGACATCTTTTTACATACTTAAGAATACCAGCAAGCTTACCAAAAAAAAAAAAAA

AAAAAAAAATCTTTACAACAGTGATTCTGCTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGTGTGTT

TCGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTGACATGTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAG

AATCACTACCCCAAGAAAAGTATAATTAGTATTAGTGCTTTGAAAATTAATACAAAATCCT

TTTTTTTTTTTATAGACCTGAATCCAATTTTTTCTTTTGAGACCCTTTTAAAACCTGAAACA

ACAATCAAGTGTAAACAATCCTATCCAGTTCAGGGTCAGGAGAGTACAAGAGCTTGATAT

AAGCCATTCTAGAAATGAACTGGAGTCTAATATTTTACTCAGATTCTCTCACTTGGTAAAG

AGAACAGGAAACTGCTACATCTTTAAAATTGCCTAGATACTACTGTTCTGCCAATGAAAA

ACCAAACATATTGATAAATCTCTTAGTATGGTTAACTTTCTTAGAGCCTGACACTCAAGCC

TCCCTTTACAGGTGAAGCAAATGAGTAGGTTCATCCACAGAATGAAAACTTGGTGGATG

TATAGAAATTGAGGTTACTGTGCCTTGCAGCCAATGACTTAGGTTGGGGAAAAGATACA

CCCATCACCAGGATAAAGAGTCCACCTTGTTACTCTTGTTACTCTTGGGAATACAGAGAA

GAAAAGTCAGAGTATTCTATTCTTCCAAATTCTGTGTTCAGTTTGCATATGTCAAGAACCA

TTTCTAAATTTAGCATCTATTTCATAATGATGGATAAGCCTGGGCATTTTATGTTGATATA

GAAACACACAATGTCTTTCTCTGTAAGGTCTAGAACTGTCTCTATAGGGAAGAGCTAGTT
CCAGCGCTCACCCCAGTCCTCAGCTGCCCCAATCTGTTGAGTTCCCTGTGGAGAATTTA
TATGTGGGATGCTGGAAAGAAAGGTGAATTTCCTACCACACTCAGGCTGTGTGAACAGT
CAGATTCCTAAAACCCGGGGAAGAATTGCATATTCCAATGAAAGTGTTGGGTCCAGGAG
GAAATTTTCTTGTAGTGTAACATAAACCAACAAGGAGAAAAATACATTTCTGGCATTATTA
AAATGAGGATGAGCTGGAGCTCATATTCTCCCAAATGTTGTGTTCATCTATGACTAACTG
CAGGAGAATCCTGGCAGCTATCAATATCAAATTTTAAAGTGGAGATCGTTACCTAATTTC
AGCATAATCTGCATTCTAAGCAGCATGGCACATGGCTTAGTCTAAAAACATGGCAGAAG
CAGAAGAGAGATGGCTTAGCAGTTAGAAGCACTGGCTGATGCTCTTCCAGAGGACCAA
GTTCTGGTTTCCAGCACCCACATGGCAGCTTACAACTACCTGTAATTCTAGTTTCAGGG
GATCAGACTCTTTTGGCCTACCCAAGCACCGGATATGCATATGGTACACAGACCCACAT
TCAATCAAAACTCCCATAACACATAAAAATAAATAAATAAAAATATTTCAAAGGATGGCAG
GAATAAAACAAACCAATGGCTCAATTATCACAGGCGTAACATGAGCAATCACATTATGGG
ATATGTATTTCACAGTCTTTGTTCAAGTCGCTGTTGAAGCTGAGTTCAGCATGAAAGCAG
AAGCGGACATTCTTTATGCACTAGCCAAAAGCTACAAGATAACCAGACAGTCTGACTAAA
ATGGAAGAGAAAGAAAGTCATGTCTGCCATTAACAGAGCCCTCTTCCCAGTGTCAGGAG
AACGATCACTAATGAACTGGTGAGCCGAGGCCTCTTATACACAGTGGGGAAATTAAAAC
CTTGTTAAGACGTTCCGTGTGTAACAGTCTGGACAGGGCTCAAATACATGAAAGGACAG
AGCTGAGTAGAGTGGTGGGGGCAGGGCTCAGGAAATCTGCCACCAGGGGAGACAATG
ATGTCAAAGACAAAACAAACAAGAGAGAGACTATAAATGACACTAAACATAGTCTCCAGT
TCGTGTACCAAATCACCTTTCACCATTCCAACACACAAGGGAAAGGAACAATGCATTCAG
GAAGGGAGCAAGGAAGGTCCAGAGGCTTCGATAATCATTATTCATACTAAGAATGCTTT
CTTTTATCCTTCCTTTCCTCCTTTCTTCCTTCCTCACTTCCTTCCTTCCCTTCTTACCTCCT
TCCTATCTTCCTTCTCTTACCAGTGCTGAAAATTGAACCCAAATCTTTTCACTTTCGAGGC
AAGTCCTCTCGGCCTCTGCTCTACACCTCCAGCCAGCACTAAAACCCTCCACACACTAA

ATTTCTTCAATTACATTTCCAAACTCATCAGTGCTTCATGGCTTTTCTGCCTATCTCGATA

ACAACTTTTAGGTTTTTGCTTTGTCTATTTTCATTTTTTCCCTAGTGACCTTGGCCTAAGC

CATCTATTTTAATAGAAATGCATCAACAAGTAGGGTCTGACCACCAGCACTGAATGGCAT

GTGATGTTAATATGTGCATGAAGCAGTGTTAAATCCATGCTGATTGACTTTTCAATTTGTA

AACGTGGGCGAGGCTGCAGAAGTAGGTGTCACCACTGTGTTTCTACAACCATTAGCTGC

CATCTAATGACCGGTCTTCAGTTTCTTCGTCTACAAAATATTAGAACCAAGATCTGAGGC

TCAGAGTCCCTTTAACTTTTACATTCTCATTTTCATTTTGTGCTGTGGCACATATAAAAGA

ATTTAGAACACTAAGGGATTTCTTCTCCATTATAAATGTGCAATTCTATAATGATTAAGTT

AAATAATAGCTATGTTTAAAAATAATTAGGAAGTAACTATAATTTTGGAAGGTGATGAAAG

AACATCAAGTTTAATAGTAGAAGAAAGATAATGAAACGAAGCTAAGGTGGAGGGTAAAG

AGAAAGCCAGGCACCAGGGAGTTTGCATCAGTATCCTCAGAAGAACATGAACACTATAG

AAATTCTGACTAATACTAGACTTAATGAATGTTTTGCCTTCTAGATTTTCTTCCTTTGCCT

CTTTCTTCCTTCTTCCTTTCTTCCTTTCTTTCTCTCTTTCTTTCTTTCTGTCCATCTATCTGT

TTCTCTATCTTTTTTGGTTTAGTTTTAAAGAATCCTGCAAAAAAAAAAAAAATTAAAAGCCC

TTAAAATGATGACTGTCTTCACTAAGACAGTGAATAAAATCTAAGTGAATATCAGGATCT

GGAATTAAAACACAGTATTGTTATTCATGGAGATAATACATTCCACAAGTGAAAAAAGAG

AGAGGGGAGCTTCAAAAACTACAGTGACACCATTTTAGGACACTAAGCATAAACATTTCT

GAGTGATTGATAATATTAGTTTTTCAAGTTACATAAAGGAAACGAATACTGAAGAATTCAG

CAACCAACTTGGATGCATTTGTTATTGTTCCCTAACTGCTTGATAGAAATCAAAATTTCCA

CATTTTAAATGAATTAATTTAGCCATGTAAATGTTCATATTTCCTTTCAAGAATCAGTCAAA

AATCATTGCCTGCCAAGTAATTTCAAGTTGTTCTCTTGCTCCTTGTATGATGGCAGATGC

CTGCTCCCTGCCTTCAGGCAGTGCACTGCGGTCTTCCCTGGGACTTTTGCTTCCACTCC

AAGATTGCCCTGAGTTTGCTCTGTCTCAGTAAGTCCCATGGTGGCAAAATTCCAGGACA

GTAGACATTTCTTTTATTTAATCATTCTGCAATAGACGAAGCACTCAAAACAATAAGTGAT

TGTGGAACTTCTGATCTAATGAATGTGTTGTAGTTTTTTTTTTTTCATTTTAAAATAAACGC

CGATTTGAAACTCTTCAGACATTGCGATCAGGTTACTATTTTCATACAATTATGGAAATTT
AAAATGCAAAGTTAATTGAAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTGCGCTTAAAATAGA
GCATGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCATGGCAGAACATAAATTAAGAATTCTAGATG
TGACATGCCAAATATTTTAGACGTGGAAGGATGCATACAACAGAGTCAGTACTGATTACA
AACTCAAAACGCAGGACTTATAAGGCAACAAATTCATGCTCAAATGTAGACAACAAATAA
TGCGTTCTGTATTTCAAGAAGTGATGCTGTATATAAACCCCACCATTTTTTGCATACAGTA
CTAAAAATTCATAATAGCATTCCTAAGCTCTATGTTATACCCAGAGCCAAAATATCCATAA
GGAGCAAAGCAATGGTGTCACTTTGCACCTAACCTAAGAAGATATTTTTGCTCGTAACAA
AATTTACAAGGACCAAGTGTTACATAAGATTCCATCAAAAACACATAATACAAAATTGAAC
TGCATAGATATATACAGTAAATATGCCTTATGCTCTAAAAATTACTCTATTTTTTATAAGTG
AGCAGTATCTATGTAGAACTATGTTGAGAGTTAAGCAAAAACTACAACTTCTATTGTTCC
CTGACTACTTCTGTGGCTCTGCTCTTTAAGATTATTCACTTAGGGATTACAGTTCAGCAA
CAGAATAATGAGCAAAAGTCTCAAAATGTACCAATGTGCAGATTTCTCCACTGTGAAATC
TAAACCAAGAAAATATAAGTTATGTTTGTATATACCCTGAAATAAATTATAAAACATAATGA
CCAAAATAAAGATGTTACAACACCCTCTTTTAAAATCTAGAAAATATACTTCCCTAACAGT
GGTGAATGGAACAGGATAGAGTAGGTTTTTTTCATTGGATATCTGGATACAATCATTGAA
GTAAATAATTCCATTGCCGTCATGTAGAAACTGTGAAATAAGATAATAGACATAAGCCAG
CTCTCCCTTCGCACGGTTCTTCTTAACATCCATTCACGTAGGCGCACCTTTTGATGCTGA
TGATATAATTAGGCTGTAATATCTAAATAAAGATCCCTTCTAAATGTGTTGCAAATTGGAA
GTGATTTTAAGACCTATTCTAGAAGCCATTGTCACATAGAACTCAAAGGCATCCCACTGC
ATATTTTATCTGTCAATTTACTCGCTTCCCTCATACTCACATGTCTTTCCCCACTCCCAAA
TTAGACTTTAAAATCCCCGAGGGCAGGACCTATCTATCTTGTTATTCCCTCTTGTACCCA
ATATTGTGGCAAGTAAGTTATGGGGTGCCCTGTGCTTATAAATGGATGAGGACATGACT
GAGAATGGAAGTACATGCAAACTCCACAGCTGTCAGCTTTTGTTTCTCTTATCTCCACTT
AGTCAAATGAGATGGATCGAGTAGCATATCTCCATAGTGATATGTAGACATCAAGTTACC

CTCTTATGGGATACATAACGTATTCTTCACAACATCATTTACCATGTTGGGCTTTAGAAGA

TGCTAGATAGTAAAACTTCACCTTACTCATAATAGAAAGGCTACAATCAAATATTTACCCT

TAAAAATATCCATGGAATGTGTCTTTGCTGCTAGAACTATCAAAGAATAGAATATGTTAAC

ATATCACTTTTCAAGACCTTGTTAGAGTGCACATCCATTCTAACAACTTCTAGGTAGATGA

AAGTTCTAAGGAATGGGGTTCGGGAAACTGTTTCAGAACACTGAAAGACGTTGAGTTAA

ACCATCTTCACTAAAGCCTATAGGACATTTGAAAGAAATATCTGGTGTCCTGTTAAATATT

CTGAACTTCAAAAATGGAGAATAGAGGTAGATCCTCCAAACCCTTCCATGCATGGTCCC

TGTTAAAAGGCCAGGAATGCCTTGTAATCACTGATGTGATCTTCTGTTACCAGTAAGGG

GTTACACTCCTTCGGGAGAGTTCTCTGAACTCTCCTCAAATTCTTTCCGTGTTTATCTTTC

TGTCATTTTCTTTCCAACCATGAACCTCAAAAGCAATGACATCTTATGACATACATCTTTA

GAAAATGGATGTTTATAATTGGTCAATATTTGGCAATGTTCAGAAAACATTTTTTTTCATTA

TCGAATGGGATAATGATGACATTTCTTTGATGAAATTCTAATAGATTGGTTCTGAAATTCT

AGAAAATCTATTATGGTCTTACAAAATACTCAATGCATTCACTATGTGACTAAATTTAAAA

TATTATAACTGATGATTGATCTTCCCACTTGGGAAGAAACGCTCTATGGGAATTCAAGGG

AGTATAATGGCCAGCAAACTTCACAGTGCTAGTTGTCACAGGGTTCGTAACCAGCTCTG

GCAAGAGCTCTGTGACTCTGGGCCATTTCACAGTGTTTGAGACATATGGACCTCTGTTA

TGTATCAGGAGGAGTAATGGCTCAGGTGGTTTTCGAACTACTTAGGGACAGCTGTCGTA

GTGATGCAGAGTGGCAAATAGGCAGAGAAAGCAAGTCCTGAGAACGTGGTGTCACTTT

GTTACTCCACCTTTCCACTCTTTAGATGTTAAAATTCTGAGCAAAATTTACTTTTTAAGGA

CCCAGTTAATTTTTACAGTTCCATTTCACCATAATATACAGTAGTTCACATTTTAAATATGT

CTTCATCTCATTTGTGGATGCTCTTGGTTCAAGTACAACAAAAATTTAATATTTTTTTTACC

ATTGTATGTAGCTTATCTTATACTCATAACATCTTCCTCCTTAAATAAAAAGAAAAAACGA

GTCGTGTCCCCTTTAAACATAAAACTAAGGACAACATGGAAACTGGGAAAGTCAAGACC

TGCCCATGCTTAACTTTAGCGTTATCTTTACATGCTGCCTTTGGGACACTTCAACACTGT

AGTGAGTCATCCTTGAGGTAGAACTAAAATAAAACACAGCAGAAAAGAAGCAAAAACATT

TACACAAAGCGGGAGACGGGAAGGAAAGCTGTGAGCACTCTTCCTTTGCCTGTACGCA

GAGCTAAGCTTTACAGTCTTCCTTGACACACAGCTGGGAGATGGTCTTCTTCACGCGCA

GGGCTGTCAGGCGTGCTGCCCCGTTGGCGTACCAGCACTCACGCATTATTCTTCCCAT

GACCCGCAGCGCTTCACAGCTTTGCCACTGGTTTGGGAGATTTGGTCGGAGTTTCTGAT

CACAGACAACCTTCCTCATTTCTTCTATCGAAGGATCTGAAGGCACCATGTCATAGTAAG

GCAACTGGTACTCCTCAACAACTCCTCCAACTGAACACCTTCGAGCTATTTCCCAGTAAA

CCAGCCCCACCGAATAGATGTCAGCTCGCTTGAAGGACTCAAAGATGCTCAGGTTCATT

GTATCATCAAGCATTTCGGGAGCCATGTACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGGGG

TATGTCTATAGTGTTCATGATAGAATCGTGCTTCACAGCCAGCCCTAAGTCAGCTATGGC

ACAAGTGTCACATTTTTTGACTAGGATATTCTTTGACTTTATATCTCGGTGAGCAATAGCA

GGCTTACCTTGAGTACCCACGATCTCCATGTGCAGGTGAGCCAGACCACTCGCTATGGA

AAGCGCCAGCTTGACCATTCCAGCCACAGTCACTATGTTTCTGTTCAAATAGTCATACAA

GGAGCCCTGCTCGTGATACTCTGACACAAGCCAGAGTTGTGTCCAAGTTCCATTATCTT

TGTTGTCAGCTGCGATGAAACCGAGGATGTTCTCGTGTCTCAGCATCACCGTCTGATAA

ATTTCCGCCTCACGGAACCAAGATCTCTCATCCCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCAC

ATCTTCTCCACACCATCTTCCGTGCCACACTTCCCCAAACCGACCTTTTCCTACGATTTC

TTGAAGTACAATTGTCCTTGCGATTGTTCTTTGAACCAAGAGAGGCAGACCAGAGCCTG

AGCCAGAGGCAGTAGCATCGTAGATCAGATCCTTGAGTGTTTTTCCTGCATTCACAAGG

CTGTACTCAGCCAGCGCTTCCTCCACGTTGTGTCTCTTAGTCTTCCTGTATGTGCACTG

GCGGTCCTGGCACGCCCATATTGTTAGCATGGCGGCTATGGACAGGAGGCAAACCGGC

ACGGTGATAACAACCGTCAGCTCTGTGGGACCAAGTCGAGGGGCATTTGGCGATGCTG

TGGGAAGGTGCAGTGTGATATTGTTGCAGAAGTCTGTGAAGCAACATTCGGTTTTGGTC

ACGTTGTTGGAACTGTGACAGAAGACCTGAGCATTTAGTTCCGGGAGGGACACACACG

ATTTGATCACCTGCTCTTTCCCGTTGGTTAGCATGACGGAGGCCCAACATGCTCCTTCC

GTTTGGCAGGTGAAGTTTGAAGAATCACACAAAAGACACACACACTTCAGTCCTGCCGC

AAGGTCGGCGGCCAGGGCCACCAGCAGGAGGGCCAGGCTCAGTGCGGAGCCGCGCG
CTGGGGTCATGGCCACCCGGCGGCGGTGCAAGGCTTCGGGGTCCCAGAGCGCAGCCC
GCAGCGCGGGCCGCTTTGAAGTTCCCGGGGC

SEQ ID NO:19

>NM_001033369,3 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) Mus Musculus, variante de transcripción 2, ARNm

AGTTCCCCTTGGCTGGGCTCTGAGGACTGAAGTGTGTGTGTCTTTTGTGTGATTCTTCA
AACTTCACCTG
CCAAACGGAAGGAGCATGTTGGGCCTCCGTCATGCTAACCAACGGGAAAGAGCAGGTG
ATCAAATCGTGT
GTGTCCCTCCCGGAACTAAATGCTCAGGTCTTCTGTCACAGTTCCAACAACGTGACCAA
AACCGAATGTT
GCTTCACAGACTTCTGCAACAATATCACACTGCACCTTCCCACAGGTCTGCCTCTCTTG
GTTCAAAGAAC
AATCGCAAGGACAATTGTACTTCAAGAAATCGTAGGAAAAGGTCGGTTTGGGGAAGTGT
GGCACGGAAGA
TGGTGTGGAGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGGGATGAGAGATCTTGGTT
CCGTGAGGCGG
AAATTTATCAGACGGTGATGCTGAGACACGAGAACATCCTCGGTTTCATCGCAGCTGAC
AACAAAGATAA
TGGAACTTGGACACAACTCTGGCTTGTGTCAGAGTATCACGAGCAGGGCTCCTTGTATG
ACTATTTGAAC

AGAAACATAGTGACTGTGGCTGGAATGGTCAAGCTGGCGCTTTCCATAGCGAGTGGTCT
GGCTCACCTGC
ACATGGAGATCGTGGGTACTCAAGGTAAGCCTGCTATTGCTCACCGAGATATAAAGTCA
AAGAATATCCT
AGTCAAAAAATGTGACACTTGTGCCATAGCTGACTTAGGGCTGGCTGTGAAGCACGATT
CTATCATGAAC
ACTATAGACATACCCCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTACATGGCTCCCGAAAT
GCTTGATGATA
CAATGAACCTGAGCATCTTTGAGTCCTTCAAGCGAGCTGACATCTATTCGGTGGGGCTG
GTTTACTGGGA
AATAGCTCGAAGGTGTTCAGTTGGAGGAGTTGTTGAGGAGTACCAGTTGCCTTACTATG
ACATGGTGCCT
TCAGATCCTTCGATAGAAGAAATGAGGAAGGTTGTCTGTGATCAGAAACTCCGACCAAA
TCTCCCAAACC
AGTGGCAAAGCTGTGAAGCGCTGCGGGTCATGGGAAGAATAATGCGTGAGTGCTGGTA
CGCCAACGGGGC
AGCACGCCTGACAGCCCTGCGCGTGAAGAAGACCATCTCCCAGCTGTGTGTCAAGGAA
GACTGTAAAGCT
TAGCTCTGCGTACAGGCAAAGGAAGAGTGCTCACAGCTTTCCTTCCCGTCTCCCGCTTT
GTGTAAATGTT
TTTGCTTCTTTTCTGCTGTGTTTTATTTTAGTTCTACCTCAAGGATGACTCACTACAGTGT
TGAAGTGTC
CCAAAGGCAGCATGTAAAGATAACGCTAAAGTTAAGCATGGGCAGGTCTTGACTTTCCC
AGTTTCCATGT

TGTCCTTAGTTTTATGTTTAAAGGGGACACGACTCGTTTTTTCTTTTTATTTAAGGAGGAA
GATGTTATG
AGTATAAGATAAGCTACATACAATGGTAAAAAAAATATTAAATTTTTGTTGTACTTGAACC
AAGAGCATC
CACAAATGAGATGAAGACATATTTAAAATGTGAACTACTGTATATTATGGTGAAATGGAA
CTGTAAAAAT
TAACTGGGTCCTTAAAAAGTAAATTTTGCTCAGAATTTTAACATCTAAAGAGTGGAAAGG
TGGAGTAACA
AAGTGACACCACGTTCTCAGGACTTGCTTTCTCTGCCTATTTGCCACTCTGCATCACTAC
GACAGCTGTC
CCTAAGTAGTTCGAAAACCACCTGAGCCATTACTCCTCCTGATACATAACAGAGGTCCAT
ATGTCTCAAA
CACTGTGAAATGGCCCAGAGTCACAGAGCTCTTGCCAGAGCTGGTTACGAACCCTGTG
ACAACTAGCACT
GTGAAGTTTGCTGGCCATTATACTCCCTTGAATTCCCATAGAGCGTTTCTTCCCAAGTGG
GAAGATCAAT
CATCAGTTATAATATTTTAAATTTAGTCACATAGTGAATGCATTGAGTATTTTGTAAGACC
ATAATAGAT
TTTCTAGAATTTCAGAACCAATCTATTAGAATTTCATCAAAGAAATGTCATCATTATCCCA
TTCGATAAT
GAAAAAAAATGTTTTCTGAACATTGCCAAATATTGACCAATTATAAACATCCATTTTCTAA
AGATGTATG
TCATAAGATGTCATTGCTTTTGAGGTTCATGGTTGGAAAGAAAATGACAGAAAGATAAAC
ACGGAAAGAA

TTTGAGGAGAGTTCAGAGAACTCTCCCGAAGGAGTGTAACCCCTTACTGGTAACAGAAG
ATCACATCAGT
GATTACAAGGCATTCCTGGCCTTTTAACAGGGACCATGCATGGAAGGGTTTGGAGGATC
TACCTCTATTC
TCCATTTTTGAAGTTCAGAATATTTAACAGGACACCAGATATTTCTTTCAAATGTCCTATA
GGCTTTAGT
GAAGATGGTTTAACTCAACGTCTTTCAGTGTTCTGAAACAGTTTCCCGAACCCCATTCCT
TAGAACTTTC
ATCTACCTAGAAGTTGTTAGAATGGATGTGCACTCTAACAAGGTCTTGAAAAGTGATATG
TTAACATATT
CTATTCTTTGATAGTTCTAGCAGCAAAGACACATTCCATGGATATTTTTAAGGGTAAATAT
TTGATTGTA
GCCTTTCTATTATGAGTAAGGTGAAGTTTTACTATCTAGCATCTTCTAAAGCCCAACATG
GTAAATGATG
TTGTGAAGAATACGTTATGTATCCCATAAGAGGGTAACTTGATGTCTACATATCACTATG
GAGATATGCT
ACTCGATCCATCTCATTTGACTAAGTGGAGATAAGAGAAACAAAAGCTGACAGCTGTGG
AGTTTGCATGT
ACTTCCATTCTCAGTCATGTCCTCATCCATTTATAAGCACAGGGCACCCCATAACTTACT
TGCCACAATA
TTGGGTACAAGAGGGAATAACAAGATAGATAGGTCCTGCCCTCGGGGATTTTAAAGTCT
AATTTGGGAGT
GGGGAAAGACATGTGAGTATGAGGGAAGCGAGTAAATTGACAGATAAAATATGCAGTGG
GATGCCTTTGA

GTTCTATGTGACAATGGCTTCTAGAATAGGTCTTAAAATCACTTCCAATTTGCAACACATT
TAGAAGGGA
TCTTTATTTAGATATTACAGCCTAATTATATCATCAGCATCAAAAGGTGCGCCTACGTGAA
TGGATGTTA
AGAAGAACCGTGCGAAGGGAGAGCTGGCTTATGTCTATTATCTTATTTCACAGTTTCTAC
ATGACGGCAA
TGGAATTATTTACTTCAATGATTGTATCCAGATATCCAATGAAAAAAACCTACTCTATCCT
GTTCCATTC
ACCACTGTTAGGGAAGTATATTTTCTAGATTTTAAAAGAGGGTGTTGTAACATCTTTATTT
TGGTCATTA
TGTTTTATAATTTATTTCAGGGTATATACAAACATAACTTATATTTTCTTGGTTTAGATTTC
ACAGTGGA
GAAATCTGCACATTGGTACATTTTGAGACTTTTGCTCATTATTCTGTTGCTGAACTGTAAT
CCCTAAGTG
AATAATCTTAAAGAGCAGAGCCACAGAAGTAGTCAGGGAACAATAGAAGTTGTAGTTTTT
GCTTAACTCT
CAACATAGTTCTACATAGATACTGCTCACTTATAAAAAATAGAGTAATTTTTAGAGCATAA
GGCATATTT
ACTGTATATATCTATGCAGTTCAATTTTGTATTATGTGTTTTTGATGGAATCTTATGTAACA
CTTGGTCC
TTGTAAATTTTGTTACGAGCAAAAATATCTTCTTAGGTTAGGTGCAAAGTGACACCATTG
CTTTGCTCCT
TATGGATATTTTGGCTCTGGGTATAACATAGAGCTTAGGAATGCTATTATGAATTTTTAGT
ACTGTATGC

AAAAAATGGTGGGGTTTATATACAGCATCACTTCTTGAAATACAGAACGCATTATTTGTT
GTCTACATTT
GAGCATGAATTTGTTGCCTTATAAGTCCTGCGTTTTGAGTTTGTAATCAGTACTGACTCT
GTTGTATGCA
TCCTTCCACGTCTAAAATATTTGGCATGTCACATCTAGAATTCTTAATTTATGTTCTGCCA
TGAGAGTTA
AGTGAAACATGACTGTCATGCTCTATTTTAAGCGCAGCACTTGCTTTTCATCTTTATACTT
TTCAATTAA
CTTTGCATTTTAAATTTCCATAATTGTATGAAAATAGTAACCTGATCGCAATGTCTGAAGA
GTTTCAAAT
CGGCGTTTATTTTAAAATGAAAAAAAAAAAACTACAACACATTCATTAGATCAGAAGTTCC
ACAATCACT
TATTGTTTTGAGTGCTTCGTCTATTGCAGAATGATTAAATAAAAGAAATGTCTACTGTCCT
GGAATTTTG
CCACCATGGGACTTACTGAGACAGAGCAAACTCAGGGCAATCTTGGAGTGGAAGCAAA
AGTCCCAGGGAA
GACCGCAGTGCACTGCCTGAAGGCAGGGAGCAGGCATCTGCCATCATACAAGGAGCAA
GAGAACAACTTG
AAATTACTTGGCAGGCAATGATTTTTGACTGATTCTTGAAAGGAAATATGAACATTTACAT
GGCTAAATT
AATTCATTTAAAATGTGGAAATTTTGATTTCTATCAAGCAGTTAGGGAACAATAACAAATG
CATCCAAGT
TGGTTGCTGAATTCTTCAGTATTCGTTTCCTTTATGTAACTTGAAAAACTAATATTATCAAT
CACTCAGA

AATGTTTATGCTTAGTGTCCTAAAATGGTGTCACTGTAGTTTTTGAAGCTCCCCTCTCTCT
TTTTTCACT
TGTGGAATGTATTATCTCCATGAATAACAATACTGTGTTTTAATTCCAGATCCTGATATTC
ACTTAGATT
TTATTCACTGTCTTAGTGAAGACAGTCATCATTTTAAGGGCTTTTAATTTTTTTTTTTTTTG
CAGGATTC
TTTAAAACTAAACCAAAAAAGATAGAGAAACAGATAGATGGACAGAAAGAAAGAAAGAGA
GAAAGAAAGG
AAGAAAGGAAGAAGGAAGAAAGAGGCAAAGGAAGAAAATCTAGAAGGCAAAACATTCAT
TAAGTCTAGTA
TTAGTCAGAATTTCTATAGTGTTCATGTTCTTCTGAGGATACTGATGCAAACTCCCTGGT
GCCTGGCTTT
CTCTTTACCCTCCACCTTAGCTTCGTTTCATTATCTTTCTTCTACTATTAAACTTGATGTTC
TTTCATCA
CCTTCCAAAATTATAGTTACTTCCTAATTATTTTTAAACATAGCTATTATTTAACTTAATCAT
TATAGAA
TTGCACATTTATAATGGAGAAGAAATCCCTTAGTGTTCTAAATTCTTTTATATGTGCCACA
GCACAAAAT
GAAAATGAGAATGTAAAAGTTAAAGGGACTCTGAGCCTCAGATCTTGGTTCTAATATTTT
GTAGACGAAG
AAACTGAAGACCGGTCATTAGATGGCAGCTAATGGTTGTAGAAACACAGTGGTGACACC
TACTTCTGCAG
CCTCGCCCACGTTTACAAATTGAAAAGTCAATCAGCATGGATTTAACACTGCTTCATGCA
CATATTAACA

TCACATGCCATTCAGTGCTGGTGGTCAGACCCTACTTGTTGATGCATTTCTATTAAAATA
GATGGCTTAG
GCCAAGGTCACTAGGGAAAAAATGAAAATAGACAAAGCAAAAACCTAAAAGTTGTTATCG
AGATAGGCAG
AAAAGCCATGAAGCACTGATGAGTTTGGAAATGTAATTGAAGAAATTTAGTGTGTGGAG
GGTTTTAGTGC
TGGCTGGAGGTGTAGAGCAGAGGCCGAGAGGACTTGCCTCGAAAGTGAAAAGATTTGG
GTTCAATTTTCA
GCACTGGTAAGAGAAGGAAGATAGGAAGGAGGTAAGAAGGGAAGGAAGGAAGTGAGG
AAGGAAGAAAGGA
GGAAAGGAAGGATAAAAGAAAGCATTCTTAGTATGAATAATGATTATCGAAGCCTCTGGA
CCTTCCTTGC
TCCCTTCCTGAATGCATTGTTCCTTTCCCTTGTGTGTTGGAATGGTGAAAGGTGATTTGG
TACACGAACT
GGAGACTATGTTTAGTGTCATTTATAGTCTCTCTCTTGTTTGTTTTGTCTTTGACATCATT
GTCTCCCCT
GGTGGCAGATTTCCTGAGCCCTGCCCCCACCACTCTACTCAGCTCTGTCCTTTCATGTA
TTTGAGCCCTG
TCCAGACTGTTACACACGGAACGTCTTAACAAGGTTTTAATTTCCCCACTGTGTATAAGA
GGCCTCGGCT
CACCAGTTCATTAGTGATCGTTCTCCTGACACTGGGAAGAGGGCTCTGTTAATGGCAGA
CATGACTTTCT
TTCTCTTCCATTTTAGTCAGACTGTCTGGTTATCTTGTAGCTTTTGGCTAGTGCATAAAGA
ATGTCCGCT

TCTGCTTTCATGCTGAACTCAGCTTCAACAGCGACTTGAACAAAGACTGTGAAATACATA
TCCCATAATG
TGATTGCTCATGTTACGCCTGTGATAATTGAGCCATTGGTTTGTTTTATTCCTGCCATCCT
TTGAAATAT
TTTTATTTATTTATTTTTATGTGTTATGGGAGTTTTGATTGAATGTGGGTCTGTGTACCATA
TGCATATC
CGGTGCTTGGGTAGGCCAAAAGAGTCTGATCCCCTGAAACTAGAATTACAGGTAGTTGT
AAGCTGCCATG
TGGGTGCTGGAAACCAGAACTTGGTCCTCTGGAAGAGCATCAGCCAGTGCTTCTAACTG
CTAAGCCATCT
CTCTTCTGCTTCTGCCATGTTTTTAGACTAAGCCATGTGCCATGCTGCTTAGAATGCAGA
TTATGCTGAA
ATTAGGTAACGATCTCCACTTTAAAATTTGATATTGATAGCTGCCAGGATTCTCCTGCAG
TTAGTCATAG
ATGAACACAACATTTGGGAGAATATGAGCTCCAGCTCATCCTCATTTTAATAATGCCAGA
AATGTATTTT
TCTCCTTGTTGGTTTATGTTACACTACAAGAAAATTTCCTCCTGGACCCAACACTTTCATT
GGAATATGC
AATTCTTCCCCGGGTTTTAGGAATCTGACTGTTCACACAGCCTGAGTGTGGTAGGAAATT
CACCTTTCTT
TCCAGCATCCCACATATAAATTCTCCACAGGGAACTCAACAGATTGGGGCAGCTGAGGA
CTGGGGTGAGC
GCTGGAACTAGCTCTTCCCTATAGAGACAGTTCTAGACCTTACAGAGAAAGACATTGTGT
GTTTCTATAT

CAACATAAAATGCCCAGGCTTATCCATCATTATGAAATAGATGCTAAATTTAGAAATGGTT
CTTGACATA
TGCAAACTGAACACAGAATTTGGAAGAATAGAATACTCTGACTTTTCTTCTCTGTATTCCC
AAGAGTAAC
AAGAGTAACAAGGTGGACTCTTTATCCTGGTGATGGGTGTATCTTTTCCCCAACCTAAGT
CATTGGCTGC
AAGGCACAGTAACCTCAATTTCTATACATCCACCAAGTTTTCATTCTGTGGATGAACCTA
CTCATTTGCT
TCACCTGTAAAGGGAGGCTTGAGTGTCAGGCTCTAAGAAAGTTAACCATACTAAGAGAT
TTATCAATATG
TTTGGTTTTTCATTGGCAGAACAGTAGTATCTAGGCAATTTTAAAGATGTAGCAGTTTCCT
GTTCTCTTT
ACCAAGTGAGAGAATCTGAGTAAAATATTAGACTCCAGTTCATTTCTAGAATGGCTTATA
TCAAGCTCTT
GTACTCTCCTGACCCTGAACTGGATAGGATTGTTTACACTTGATTGTTGTTTCAGGTTTT
AAAAGGGTCT
CAAAAGAAAAAATTGGATTCAGGTCTATAAAAAAAAAAAAGGATTTTGTATTAATTTTCAA
AGCACTAAT
ACTAATTATACTTTTCTTGGGGTAGTGATTCTCTTCTTATACCTAAGAACATATTACACAT
GTCAAAACC
ATTGCATTTTGACATTGCGAAACACACCTTGAACTCTTGAACTACTGTGAGCAGAATCAC
TGTTGTAAAG
ATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTAAGCTTGCTGGTATTCTTAAGTATGTAAAAAGATGT
CGGCTTC

CACAGGCTCAAATGAATGTACATAAGGACTGTGAAAAAAAAATAAATTGGGTTTTAAAAT
AAGAACTGGG
CGATAAATTGTATCTAAACTGCGCAGATGGGCATCGTCGTGCGGCTGTGTTTTCATTGTT
GAAGGTTGAA
CAGAGTTCTACAGAGTCGTGGATGACATTCAGATGTTTCATGACTTTTGGATCTGCGAAC
ATATGCATTT
TATAGTCATGTATACTTATATTGTTAAGAAATAATCATATTTTAGAATTTAGTAAGAACTCA
GTGATAGC
CTTCATACCAAAATGTTTAACTTTGCCAACAGCTAGTCATAAAAAAGTATTTATTTTAAAG
CTTTTTAAT
ACAATTGCATAACTTCTTGCCGCCTCCAGGTGTACATTCTTCTCTGCCTAAATGTTATATT
TTTATGTAT
GCATTTTCAGAAAGCATATTGTTTTGGAAAGTGGCAAAGACAATGAATTAAGCACTCGTT
GCACTTGTTT
CTGTAAAGCATAAAGAGCTCTATTTTAAATAAAAGAAAACGTGTCATAAAAAAAAA

SEQ ID NO:20 Complemento inverso de SEQ ID NO:19

TTTTTTTTTATGACACGTTTTCTTTTATTTAAAATAGAGCTCTTTATGCTTTACAGAAACAA
GTGCAACGAGTGCTTAATTCATTGTCTTTGCCACTTTCCAAAACAATATGCTTTCTGAAAA
TGCATACATAAAAATATAACATTTAGGCAGAGAAGAATGTACACCTGGAGGCGGCAAGA
AGTTATGCAATTGTATTAAAAAGCTTTAAAATAAATACTTTTTTATGACTAGCTGTTGGCA
AAGTTAAACATTTTGGTATGAAGGCTATCACTGAGTTCTTACTAAATTCTAAAATATGATT
ATTTCTTAACAATATAAGTATACATGACTATAAAATGCATATGTTCGCAGATCCAAAAGTC
ATGAAACATCTGAATGTCATCCACGACTCTGTAGAACTCTGTTCAACCTTCAACAATGAA

AACACAGCCGCACGACGATGCCCATCTGCGCAGTTTAGATACAATTTATCGCCCAGTTC

TTATTTTAAAACCCAATTTATTTTTTTTTCACAGTCCTTATGTACATTCATTTGAGCCTGTG

GAAGCCGACATCTTTTTACATACTTAAGAATACCAGCAAGCTTACCAAAAAAAAAAAAAA

AAAAAAAAATCTTTACAACAGTGATTCTGCTCACAGTAGTTCAAGAGTTCAAGGTGTGTT

TCGCAATGTCAAAATGCAATGGTTTTGACATGTGTAATATGTTCTTAGGTATAAGAAGAG

AATCACTACCCCAAGAAAAGTATAATTAGTATTAGTGCTTTGAAAATTAATACAAAATCCT

TTTTTTTTTTTATAGACCTGAATCCAATTTTTTCTTTTGAGACCCTTTTAAAACCTGAAACA

ACAATCAAGTGTAAACAATCCTATCCAGTTCAGGGTCAGGAGAGTACAAGAGCTTGATAT

AAGCCATTCTAGAAATGAACTGGAGTCTAATATTTTACTCAGATTCTCTCACTTGGTAAAG

AGAACAGGAAACTGCTACATCTTTAAAATTGCCTAGATACTACTGTTCTGCCAATGAAAA

ACCAAACATATTGATAAATCTCTTAGTATGGTTAACTTTCTTAGAGCCTGACACTCAAGCC

TCCCTTTACAGGTGAAGCAAATGAGTAGGTTCATCCACAGAATGAAAACTTGGTGGATG

TATAGAAATTGAGGTTACTGTGCCTTGCAGCCAATGACTTAGGTTGGGGAAAAGATACA

CCCATCACCAGGATAAAGAGTCCACCTTGTTACTCTTGTTACTCTTGGGAATACAGAGAA

GAAAAGTCAGAGTATTCTATTCTTCCAAATTCTGTGTTCAGTTTGCATATGTCAAGAACCA

TTTCTAAATTTAGCATCTATTTCATAATGATGGATAAGCCTGGGCATTTTATGTTGATATA

GAAACACACAATGTCTTTCTCTGTAAGGTCTAGAACTGTCTCTATAGGGAAGAGCTAGTT

CCAGCGCTCACCCCAGTCCTCAGCTGCCCCAATCTGTTGAGTTCCCTGTGGAGAATTTA

TATGTGGGATGCTGGAAAGAAAGGTGAATTTCCTACCACACTCAGGCTGTGTGAACAGT

CAGATTCCTAAAACCCGGGGAAGAATTGCATATTCCAATGAAAGTGTTGGGTCCAGGAG

GAAATTTTCTTGTAGTGTAACATAAACCAACAAGGAGAAAAATACATTTCTGGCATTATTA

AAATGAGGATGAGCTGGAGCTCATATTCTCCCAAATGTTGTGTTCATCTATGACTAACTG

CAGGAGAATCCTGGCAGCTATCAATATCAAATTTTAAAGTGGAGATCGTTACCTAATTTC

AGCATAATCTGCATTCTAAGCAGCATGGCACATGGCTTAGTCTAAAAACATGGCAGAAG

CAGAAGAGAGATGGCTTAGCAGTTAGAAGCACTGGCTGATGCTCTTCCAGAGGACCAA

GTTCTGGTTTCCAGCACCCACATGGCAGCTTACAACTACCTGTAATTCTAGTTTCAGGG

GATCAGACTCTTTTGGCCTACCCAAGCACCGGATATGCATATGGTACACAGACCCACAT

TCAATCAAAACTCCCATAACACATAAAAATAAATAAATAAAAATATTTCAAAGGATGGCAG

GAATAAAACAAACCAATGGCTCAATTATCACAGGCGTAACATGAGCAATCACATTATGGG

ATATGTATTTCACAGTCTTTGTTCAAGTCGCTGTTGAAGCTGAGTTCAGCATGAAAGCAG

AAGCGGACATTCTTTATGCACTAGCCAAAAGCTACAAGATAACCAGACAGTCTGACTAAA

ATGGAAGAGAAAGAAAGTCATGTCTGCCATTAACAGAGCCCTCTTCCCAGTGTCAGGAG

AACGATCACTAATGAACTGGTGAGCCGAGGCCTCTTATACACAGTGGGGAAATTAAAAC

CTTGTTAAGACGTTCCGTGTGTAACAGTCTGGACAGGGCTCAAATACATGAAAGGACAG

AGCTGAGTAGAGTGGTGGGGGCAGGGCTCAGGAAATCTGCCACCAGGGGAGACAATG

ATGTCAAAGACAAAACAAACAAGAGAGAGACTATAAATGACACTAAACATAGTCTCCAGT

TCGTGTACCAAATCACCTTTCACCATTCCAACACACAAGGGAAAGGAACAATGCATTCAG

GAAGGGAGCAAGGAAGGTCCAGAGGCTTCGATAATCATTATTCATACTAAGAATGCTTT

CTTTTATCCTTCCTTTCCTCCTTTCTTCCTTCCTCACTTCCTTCCTTCCCTTCTTACCTCCT

TCCTATCTTCCTTCTCTTACCAGTGCTGAAAATTGAACCCAAATCTTTTCACTTTCGAGGC

AAGTCCTCTCGGCCTCTGCTCTACACCTCCAGCCAGCACTAAAACCCTCCACACACTAA

ATTTCTTCAATTACATTTCCAAACTCATCAGTGCTTCATGGCTTTTCTGCCTATCTCGATA

ACAACTTTTAGGTTTTTGCTTTGTCTATTTTCATTTTTTCCCTAGTGACCTTGGCCTAAGC

CATCTATTTTAATAGAAATGCATCAACAAGTAGGGTCTGACCACCAGCACTGAATGGCAT

GTGATGTTAATATGTGCATGAAGCAGTGTTAAATCCATGCTGATTGACTTTTCAATTTGTA

AACGTGGGCGAGGCTGCAGAAGTAGGTGTCACCACTGTGTTTCTACAACCATTAGCTGC

CATCTAATGACCGGTCTTCAGTTTCTTCGTCTACAAAATATTAGAACCAAGATCTGAGGC

TCAGAGTCCCTTTAACTTTTACATTCTCATTTTCATTTTGTGCTGTGGCACATATAAAAGA

ATTTAGAACACTAAGGGATTTCTTCTCCATTATAAATGTGCAATTCTATAATGATTAAGTT

AAATAATAGCTATGTTTAAAAATAATTAGGAAGTAACTATAATTTTGGAAGGTGATGAAAG

AACATCAAGTTTAATAGTAGAAGAAAGATAATGAAACGAAGCTAAGGTGGAGGGTAAAG

AGAAAGCCAGGCACCAGGGAGTTTGCATCAGTATCCTCAGAAGAACATGAACACTATAG

AAATTCTGACTAATACTAGACTTAATGAATGTTTTGCCTTCTAGATTTTCTTCCTTTGCCT

CTTTCTTCCTTCTTCCTTTCTTCCTTTCTTTCTCTCTTTCTTTCTTTCTGTCCATCTATCTGT

TTCTCTATCTTTTTTGGTTTAGTTTTAAAGAATCCTGCAAAAAAAAAAAAAATTAAAAGCCC

TTAAAATGATGACTGTCTTCACTAAGACAGTGAATAAAATCTAAGTGAATATCAGGATCT

GGAATTAAAACACAGTATTGTTATTCATGGAGATAATACATTCCACAAGTGAAAAAAGAG

AGAGGGGAGCTTCAAAAACTACAGTGACACCATTTTAGGACACTAAGCATAAACATTTCT

GAGTGATTGATAATATTAGTTTTTCAAGTTACATAAAGGAAACGAATACTGAAGAATTCAG

CAACCAACTTGGATGCATTTGTTATTGTTCCCTAACTGCTTGATAGAAATCAAAATTTCCA

CATTTTAAATGAATTAATTTAGCCATGTAAATGTTCATATTTCCTTTCAAGAATCAGTCAAA

AATCATTGCCTGCCAAGTAATTTCAAGTTGTTCTCTTGCTCCTTGTATGATGGCAGATGC

CTGCTCCCTGCCTTCAGGCAGTGCACTGCGGTCTTCCCTGGGACTTTTGCTTCCACTCC

AAGATTGCCCTGAGTTTGCTCTGTCTCAGTAAGTCCCATGGTGGCAAAATTCCAGGACA

GTAGACATTTCTTTTATTTAATCATTCTGCAATAGACGAAGCACTCAAAACAATAAGTGAT

TGTGGAACTTCTGATCTAATGAATGTGTTGTAGTTTTTTTTTTTTCATTTTAAAATAAACGC

CGATTTGAAACTCTTCAGACATTGCGATCAGGTTACTATTTTCATACAATTATGGAAATTT

AAAATGCAAAGTTAATTGAAAAGTATAAAGATGAAAAGCAAGTGCTGCGCTTAAAATAGA

GCATGACAGTCATGTTTCACTTAACTCTCATGGCAGAACATAAATTAAGAATTCTAGATG

TGACATGCCAAATATTTTAGACGTGGAAGGATGCATACAACAGAGTCAGTACTGATTACA

AACTCAAAACGCAGGACTTATAAGGCAACAAATTCATGCTCAAATGTAGACAACAAATAA

TGCGTTCTGTATTTCAAGAAGTGATGCTGTATATAAACCCCACCATTTTTTGCATACAGTA

CTAAAAATTCATAATAGCATTCCTAAGCTCTATGTTATACCCAGAGCCAAAATATCCATAA

GGAGCAAAGCAATGGTGTCACTTTGCACCTAACCTAAGAAGATATTTTTGCTCGTAACAA

AATTTACAAGGACCAAGTGTTACATAAGATTCCATCAAAAACACATAATACAAAATTGAAC

TGCATAGATATATACAGTAAATATGCCTTATGCTCTAAAAATTACTCTATTTTTTATAAGTG
AGCAGTATCTATGTAGAACTATGTTGAGAGTTAAGCAAAAACTACAACTTCTATTGTTCC
CTGACTACTTCTGTGGCTCTGCTCTTTAAGATTATTCACTTAGGGATTACAGTTCAGCAA
CAGAATAATGAGCAAAAGTCTCAAAATGTACCAATGTGCAGATTTCTCCACTGTGAAATC
TAAACCAAGAAAATATAAGTTATGTTTGTATATACCCTGAAATAAATTATAAAACATAATGA
CCAAAATAAAGATGTTACAACACCCTCTTTTAAAATCTAGAAAATATACTTCCCTAACAGT
GGTGAATGGAACAGGATAGAGTAGGTTTTTTTCATTGGATATCTGGATACAATCATTGAA
GTAAATAATTCCATTGCCGTCATGTAGAAACTGTGAAATAAGATAATAGACATAAGCCAG
CTCTCCCTTCGCACGGTTCTTCTTAACATCCATTCACGTAGGCGCACCTTTTGATGCTGA
TGATATAATTAGGCTGTAATATCTAAATAAAGATCCCTTCTAAATGTGTTGCAAATTGGAA
GTGATTTTAAGACCTATTCTAGAAGCCATTGTCACATAGAACTCAAAGGCATCCCACTGC
ATATTTTATCTGTCAATTTACTCGCTTCCCTCATACTCACATGTCTTTCCCCACTCCCAAA
TTAGACTTTAAAATCCCCGAGGGCAGGACCTATCTATCTTGTTATTCCCTCTTGTACCCA
ATATTGTGGCAAGTAAGTTATGGGGTGCCCTGTGCTTATAAATGGATGAGGACATGACT
GAGAATGGAAGTACATGCAAACTCCACAGCTGTCAGCTTTTGTTTCTCTTATCTCCACTT
AGTCAAATGAGATGGATCGAGTAGCATATCTCCATAGTGATATGTAGACATCAAGTTACC
CTCTTATGGGATACATAACGTATTCTTCACAACATCATTTACCATGTTGGGCTTTAGAAGA
TGCTAGATAGTAAAACTTCACCTTACTCATAATAGAAAGGCTACAATCAAATATTTACCCT
TAAAAATATCCATGGAATGTGTCTTTGCTGCTAGAACTATCAAAGAATAGAATATGTTAAC
ATATCACTTTTCAAGACCTTGTTAGAGTGCACATCCATTCTAACAACTTCTAGGTAGATGA
AAGTTCTAAGGAATGGGGTTCGGGAAACTGTTTCAGAACACTGAAAGACGTTGAGTTAA
ACCATCTTCACTAAAGCCTATAGGACATTTGAAAGAAATATCTGGTGTCCTGTTAAATATT
CTGAACTTCAAAAATGGAGAATAGAGGTAGATCCTCCAAACCCTTCCATGCATGGTCCC
TGTTAAAAGGCCAGGAATGCCTTGTAATCACTGATGTGATCTTCTGTTACCAGTAAGGG
GTTACACTCCTTCGGGAGAGTTCTCTGAACTCTCCTCAAATTCTTTCCGTGTTTATCTTTC

TGTCATTTTCTTTCCAACCATGAACCTCAAAAGCAATGACATCTTATGACATACATCTTTA

GAAAATGGATGTTTATAATTGGTCAATATTTGGCAATGTTCAGAAAACATTTTTTTTCATTA

TCGAATGGGATAATGATGACATTTCTTTGATGAAATTCTAATAGATTGGTTCTGAAATTCT

AGAAAATCTATTATGGTCTTACAAAATACTCAATGCATTCACTATGTGACTAAATTTAAAA

TATTATAACTGATGATTGATCTTCCCACTTGGGAAGAAACGCTCTATGGGAATTCAAGGG

AGTATAATGGCCAGCAAACTTCACAGTGCTAGTTGTCACAGGGTTCGTAACCAGCTCTG

GCAAGAGCTCTGTGACTCTGGGCCATTTCACAGTGTTTGAGACATATGGACCTCTGTTA

TGTATCAGGAGGAGTAATGGCTCAGGTGGTTTTCGAACTACTTAGGGACAGCTGTCGTA

GTGATGCAGAGTGGCAAATAGGCAGAGAAAGCAAGTCCTGAGAACGTGGTGTCACTTT

GTTACTCCACCTTTCCACTCTTTAGATGTTAAAATTCTGAGCAAAATTTACTTTTTAAGGA

CCCAGTTAATTTTTACAGTTCCATTTCACCATAATATACAGTAGTTCACATTTTAAATATGT

CTTCATCTCATTTGTGGATGCTCTTGGTTCAAGTACAACAAAAATTTAATATTTTTTTTACC

ATTGTATGTAGCTTATCTTATACTCATAACATCTTCCTCCTTAAATAAAAAGAAAAAACGA

GTCGTGTCCCCTTTAAACATAAAACTAAGGACAACATGGAAACTGGGAAAGTCAAGACC

TGCCCATGCTTAACTTTAGCGTTATCTTTACATGCTGCCTTTGGGACACTTCAACACTGT

AGTGAGTCATCCTTGAGGTAGAACTAAAATAAAACACAGCAGAAAAGAAGCAAAAACATT

TACACAAAGCGGGAGACGGGAAGGAAAGCTGTGAGCACTCTTCCTTTGCCTGTACGCA

GAGCTAAGCTTTACAGTCTTCCTTGACACACAGCTGGGAGATGGTCTTCTTCACGCGCA

GGGCTGTCAGGCGTGCTGCCCCGTTGGCGTACCAGCACTCACGCATTATTCTTCCCAT

GACCCGCAGCGCTTCACAGCTTTGCCACTGGTTTGGGAGATTTGGTCGGAGTTTCTGAT

CACAGACAACCTTCCTCATTTCTTCTATCGAAGGATCTGAAGGCACCATGTCATAGTAAG

GCAACTGGTACTCCTCAACAACTCCTCCAACTGAACACCTTCGAGCTATTTCCCAGTAAA

CCAGCCCCACCGAATAGATGTCAGCTCGCTTGAAGGACTCAAAGATGCTCAGGTTCATT

GTATCATCAAGCATTTCGGGAGCCATGTACCTCTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGGGG

TATGTCTATAGTGTTCATGATAGAATCGTGCTTCACAGCCAGCCCTAAGTCAGCTATGGC

ACAAGTGTCACATTTTTTGACTAGGATATTCTTTGACTTTATATCTCGGTGAGCAATAGCA
GGCTTACCTTGAGTACCCACGATCTCCATGTGCAGGTGAGCCAGACCACTCGCTATGGA
AAGCGCCAGCTTGACCATTCCAGCCACAGTCACTATGTTTCTGTTCAAATAGTCATACAA
GGAGCCCTGCTCGTGATACTCTGACACAAGCCAGAGTTGTGTCCAAGTTCCATTATCTT
TGTTGTCAGCTGCGATGAAACCGAGGATGTTCTCGTGTCTCAGCATCACCGTCTGATAA
ATTTCCGCCTCACGGAACCAAGATCTCTCATCCCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCAC
ATCTTCTCCACACCATCTTCCGTGCCACACTTCCCCAAACCGACCTTTTCCTACGATTTC
TTGAAGTACAATTGTCCTTGCGATTGTTCTTTGAACCAAGAGAGGCAGACCTGTGGGAA
GGTGCAGTGTGATATTGTTGCAGAAGTCTGTGAAGCAACATTCGGTTTTGGTCACGTTG
TTGGAACTGTGACAGAAGACCTGAGCATTTAGTTCCGGGAGGGACACACACGATTTGAT
CACCTGCTCTTTCCCGTTGGTTAGCATGACGGAGGCCCAACATGCTCCTTCCGTTTGGC
AGGTGAAGTTTGAAGAATCACACAAAAGACACACACACTTCAGTCCTCAGAGCCCAGCC
AAGGGGAACT

SEQ ID NO:21

>NM_139090,2 receptor de activina A tipo 1C (Acvr1c) Rattus norvegicus, ARNm

GGGAGCGCCCGCTGCCACTAGAGCCAACCGCGCACTTCCGAAGGGTGTCGCGGCTGC
GCTCCCCTCCCGC
GCCCCGGGAACTTCAAAGCGGCCCGCGCTGCGGGCTGCGCTCTGGGACCCCGAAGCC
TTGCACCGCCGCG
GGGTGGCCATGACCCCAGCGCGCCGCTCCGCACTGAGCCTGGCCCTCCTGCTGGTGG
CACTGGCCTCCGA
CCTTGCGGCAGGACTGAAGTGTGTGTGTCTTTTGTGTGATTCCTCAAACTTTACCTGCCA
AACCGAAGGA

GCATGCTGGGCCTCTGTCATGCTAACCAACGGGAAAGAACAGGTGATCAAATCGTGCG
TGTCCCTCCCGG
AACTAAATGCTCAGGTCTTCTGTCACAGTTCCAACAACGTGACCAAGACCGAATGTTGCT
TCACAGACTT
CTGCAACAACATCACTCTGCACCTTCCCACAGCATCTCCAGATGCCCCTAGACTTGGCC
CCACAGAGCTG
ACGGTTGTTATCACTGTACCTGTTTGCCTCCTGTCCATCGCAGCCATGCTAACGATATG
GGCCTGCCAGG
ACCGCCAGTGCACATACAGGAAGACCAAGAGACACAATGTGGAGGAACCACTGGCAGA
GTACAGCCTTGT
CAATGCTGGAAAAACCCTCAAAGATCTGATTTATGATGCCACTGCCTCGGGCTCAGGAT
CTGGCCTGCCT
CTTTTGGTTCAAAGAACCATCGCAAGGACAATTGTACTTCAAGAAATCGTAGGAAAAGGT
CGGTTTGGGG
AAGTGTGGCACGGAAGATGGTGTGGAGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGA
GATGAGAGATC
TTGGTTCCGTGAGGCAGAAATTTATCAGACGGTAATGCTGAGACATGAGAATATTCTCG
GTTTCATCGCG
GCCGACAACAAAGATAATGGAACCTGGACTCAGCTTTGGCTTGTGTCAGAGTATCACGA
GCAGGGCTCCT
TATATGACTATTTGAATAGAAACATAGTGACCGTGGCTGGAATGGTCAAGTTGGCGCTTT
CAATAGCGAG
TGGTCTGGCTCACCTACACATGGAGATCGTGGGCACTCAAGGTAAGCCTGCTATTGCTC
ACCGAGATATA

AAGTCAAAGAATATCTTAGTCAAAAAGTGTGACACTTGTGCCATAGCTGACTTAGGGCTG
GCTGTGAAAC
ATGATTCTATCATGAACACTATAGATATACCCCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGT
ATATGGCTCC
CGAAATGCTTGATGATACAATGAACGTCAACATCTTTGAGTCCTTCAAGCGAGCTGACAT
CTATTCGGTG
GGGCTGGTTTACTGGGAAATAGCTCGAAGGTGTTCAGTTGGAGGACTTGTTGAAGAGTA
CCAGTTGCCTT
ATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCTTCCATAGAGGAAATGAGGAAGGTCGTTTGTGAT
CAGAAACTCCG
ACCAAATCTCCCAAACCAGTGGCAAAGCTGTGAGGCGCTCCGGGTCATGGGAAGAATA
ATGCGTGAGTGC
TGGTATGCCAACGGGGCAGCTCGCCTGACCGCCCTGCGCGTGAAGAAGACCATTTCTC
AGCTGTGTGTCA
AGGAAGACTGTAAGGCCTAAGGCCGCATACAGGCGACGGGAAAGCCCTCACCACTCTC
TTTCATGTCTCC
TGCTTTGTGTAAATGTTTTCGTTTCTTTTCTGCTGTGTTTTGTTTTAGTTCTACCTCAAAGA
TGATTCAC
TACAGTGTTGAAGTGTCCCAAAGGCAGCATGAAAAGATAACTCTAAGCATGGGCAGGTC
TTGACTTTCCC
AGTTTCCATGTTGTCCGTACTTTTATTTTTAAAGGTGACACTATTCATTTTTCTTTTTATTT
AAGGAGGA
AGATGTTAT

SEQ ID NO:22 Complemento inverso de SEQ ID NO:21

ATAACATCTTCCTCCTTAAATAAAAAGAAAAATGAATAGTGTCACCTTTAAAAATAAAAGT
ACGGACAACATGGAAACTGGGAAAGTCAAGACCTGCCCATGCTTAGAGTTATCTTTTCA
TGCTGCCTTTGGGACACTTCAACACTGTAGTGAATCATCTTTGAGGTAGAACTAAAACAA
AACACAGCAGAAAAGAAACGAAAACATTTACACAAAGCAGGAGACATGAAAGAGAGTGG
TGAGGGCTTTCCCGTCGCCTGTATGCGGCCTTAGGCCTTACAGTCTTCCTTGACACACA
GCTGAGAAATGGTCTTCTTCACGCGCAGGGCGGTCAGGCGAGCTGCCCCGTTGGCATA
CCAGCACTCACGCATTATTCTTCCCATGACCCGGAGCGCCTCACAGCTTTGCCACTGGT
TTGGGAGATTTGGTCGGAGTTTCTGATCACAAACGACCTTCCTCATTTCCTCTATGGAAG
GATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAACTGGTACTCTTCAACAAGTCCTCCAACT
GAACACCTTCGAGCTATTTCCCAGTAAACCAGCCCCACCGAATAGATGTCAGCTCGCTT
GAAGGACTCAAAGATGTTGACGTTCATTGTATCATCAAGCATTTCGGGAGCCATATACCT
CTTGGTTCCCACTTTAGGATTCTGGGGTATATCTATAGTGTTCATGATAGAATCATGTTTC
ACAGCCAGCCCTAAGTCAGCTATGGCACAAGTGTCACACTTTTTGACTAAGATATTCTTT
GACTTTATATCTCGGTGAGCAATAGCAGGCTTACCTTGAGTGCCCACGATCTCCATGTG
TAGGTGAGCCAGACCACTCGCTATTGAAAGCGCCAACTTGACCATTCCAGCCACGGTCA
CTATGTTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGCTCGTGATACTCTGACACAAGCC
AAAGCTGAGTCCAGGTTCCATTATCTTTGTTGTCGGCCGCGATGAAACCGAGAATATTCT
CATGTCTCAGCATTACCGTCTGATAAATTTCTGCCTCACGGAACCAAGATCTCTCATCTC
TGGAGGAGAATATTTTCACAGCCACATCTTCTCCACACCATCTTCCGTGCCACACTTCCC
CAAACCGACCTTTTCCTACGATTTCTTGAAGTACAATTGTCCTTGCGATGGTTCTTTGAA
CCAAAAGAGGCAGGCCAGATCCTGAGCCCGAGGCAGTGGCATCATAAATCAGATCTTT
GAGGGTTTTTCCAGCATTGACAAGGCTGTACTCTGCCAGTGGTTCCTCCACATTGTGTC
TCTTGGTCTTCCTGTATGTGCACTGGCGGTCCTGGCAGGCCCATATCGTTAGCATGGCT

GCGATGGACAGGAGGCAAACAGGTACAGTGATAACAACCGTCAGCTCTGTGGGGCCAA
GTCTAGGGGCATCTGGAGATGCTGTGGGAAGGTGCAGAGTGATGTTGTTGCAGAAGTC
TGTGAAGCAACATTCGGTCTTGGTCACGTTGTTGGAACTGTGACAGAAGACCTGAGCAT
TTAGTTCCGGGAGGGACACGCACGATTTGATCACCTGTTCTTTCCCGTTGGTTAGCATG
ACAGAGGCCCAGCATGCTCCTTCGGTTTGGCAGGTAAAGTTTGAGGAATCACACAAAAG
ACACACACACTTCAGTCCTGCCGCAAGGTCGGAGGCCAGTGCCACCAGCAGGAGGGC
CAGGCTCAGTGCGGAGCGGCGCGCTGGGGTCATGGCCACCCCGCGGCGGTGCAAGG
CTTCGGGGTCCCAGAGCGCAGCCCGCAGCGCGGGCCGCTTTGAAGTTCCCGGGGCGC
GGGAGGGGAGCGCAGCCGCGACACCCTTCGGAAGTGCGCGGTTGGCTCTAGTGGCAG
CGGGCGCTCCC

SEQ ID NO:23

>NM_001266690,1 receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C) Macaca mulatta, ARNm

GCTGCCCCGGCTGCCTCGCTCTGCTCTGGGGCCTCGCAGCCCCGGCGCGGCCGCCTG
GTGGCGATGACCC
GGGCGCTCCGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCCGCGGCCGCCGAGC
TCTCGGCAGGACT
GAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATG
TTGGGCATCA
GTCATGCTAACCAATGGAAAAGAACAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACT
GAATGCTCAAG
TGTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCA
ACAACATAAC
ACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCA
TCATTATTACT

GTGCCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAATATGGGCATGCCAGGGTC
GACAGTGCTCCT
ACAGGAAGAAAAAGAGACCGAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAAT
GCTGGAAAAAC
CCTGAAAGATCTGATTTATGATGTAACTGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTT
GGTTCAAAGG
ACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGT
GTGGCATGGAA
GATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGG
TTTCGTGAGGC
AGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGA
CAACAAAGAT
AATGGAACCTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATAT
GACTATTTGA
ATAGAAATATAGTGACGGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGT
CTGGCACACCT
TCATATGGAGATTGTTGGGACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATC
AAAGAATATC
TTAGTGAAAAAATGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGA
TTCAATACTGA
ACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACGAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGA
TACAATGAATGTGAGTATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCGGACATCTATTCTGTTGGTCT
GGTTTACTGG

GAAATAGCCCGGAGGTGTTCGGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTA
TGACATGGTGC
CTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCA
AGTATCCCAAA
CCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGG
TATGCCAACGGA
GCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAA
GACTGCAAAG
CCTAATGATGATAATTATGTTAAAAAGAAATCTCTCACAGCTTTCTTTTCCATTTTCCCCTT
TATGTGAA
TGTTTTTGCCATTTTTTTTTGTTCTACCTCAAAGATAAGACAGTACAGTATTTAAGTGCCCA
TAAGGCCGC
GTGAAAAGATAACTCTAAAGTTAAGCATGGGCAGGAGTTGACTTCATCCAATCTCTCTGT
TATGTTTAAT
TTTATTTTGAAAGCAACACCTCCACTCATCTTTTTATTTAATAAGAAAGAAATATATTACAA
AAGTATAA
AATAAGCTCTATAAAAATGATATAGTCATTAAGTTTTTATTTTACTTGAACCAAGAGCACA
TGAGTGAAC
AGGAAAAGATGTTAAAACTTTTTTTTTTTTCTGAGACGAAAACATATTAATTAAACATGCA
AACTAGACC
ATGCTATCTTAAATAGAAATTTAGGTCATGCAATCTATGTTTCCCCATTTTTAAGTTAGCA
GGACTTTTT
AAAAATAAATATTGCTCTAAATTTTAATATATCAAACATGTGAAAGTGGAGCTGCTCAGCG
GAAGATGTG

AGATCGGTGTCCCACGTGCTTGGTCTCCCCTTCTGCTGTTCTCCTTCATAATCCACTACT
GCAGCAGTCG
CTGAACCACTAAACTTGTTCCTTTCCTTTGCAAAAGACATACCTGATATCCTGAGACGCT
GAGAAATGTC
CCAAAGTCACACAGCTAATGGCAGAACTGGCACTAGGTCCACATCTTGTGATAATGAGC
ACTGTAGAGTC
AACTAGCTTCCTACTTTTCCTTGAATAGTGCTTTTCTCCGTATGCAATCTTTTATTATGATA
TTTGTGGT
TTAGTCATGCAGAAGGCATATTATTTTGCAGAATCATGATGGACCTGCATGAAATCTCAG
AACCATATCT
GTTGACATTTTTTTCTCATAGAAATATCATGGTTATCCCATTCGTTAATGAGTATTAATGTT
TTCTGAAC
ACTTCCAAAGATTAATCAAACATAAATATTCATTGTCTGAAAATATCTTTAAGATACAATTC
AGAGGTCC
CTATTTCCTTTGTACATATACACTTAGAAAGAAAAGACAGAAGAGGAAGAGGAAAGAAGG
AAATATTTTG
AGAATATATTGAGAAGAATTAAGAAAACTCTTCAATGAAGTGTAACAACCAAACCCTACA
GAGGGTATGA
GAAACAGCAAATACATATTCCTCTACCCTTTCACAATGAGCGAGTGAGTACAGAAGAATG
CTCATGATAG
TTCCGCCTTCATTCTACTTTCTGTGGACACAGAGTAATGAATATTTAATGGGACGTTAAAT
ATGCCCTTC
AAATCTATAATGCTATTTTGGTAAAGGAAATTTAACATGATGTCTTTTATTCTCCTAAAACA
TCTTTTGT

CAAACTCCATTCCATAGAACTTTCTTCTGCTGAGATGATCCAAGACCAAAGTGTTCTTTG
ATATTGCTTA
GAAAGTGATAGTACATGTTAGCATATAATGTATTTTGAAGAATGAAATAAATGCTATTGAT
AACAGTAAA
AACAAAAAACAAAACAAAAC

SEQ ID NO:24 Complemento inverso de SEQ ID NO:23

GTTTTGTTTTGTTTTTTGTTTTTACTGTTATCAATAGCATTTATTTCATTCTTCAAAATACAT
TATATGCTAACATGTACTATCACTTTCTAAGCAATATCAAAGAACACTTTGGTCTTGGATC
ATCTCAGCAGAAGAAAGTTCTATGGAATGGAGTTTGACAAAAGATGTTTTAGGAGAATAA
AAGACATCATGTTAAATTTCCTTTACCAAAATAGCATTATAGATTTGAAGGGCATATTTAA
CGTCCCATTAAATATTCATTACTCTGTGTCCACAGAAAGTAGAATGAAGGCGGAACTATC
ATGAGCATTCTTCTGTACTCACTCGCTCATTGTGAAAGGGTAGAGGAATATGTATTTGCT
GTTTCTCATACCCTCTGTAGGGTTTGGTTGTTACACTTCATTGAAGAGTTTTCTTAATTCT
TCTCAATATATTCTCAAAATATTTCCTTCTTTCCTCTTCCTCTTCTGTCTTTTCTTTCTAAG
TGTATATGTACAAAGGAAATAGGGACCTCTGAATTGTATCTTAAAGATATTTTCAGACAAT
GAATATTTATGTTTGATTAATCTTTGGAAGTGTTCAGAAAACATTAATACTCATTAACGAA
TGGGATAACCATGATATTTCTATGAGAAAAAAATGTCAACAGATATGGTTCTGAGATTTC
ATGCAGGTCCATCATGATTCTGCAAAATAATATGCCTTCTGCATGACTAAACCACAAATA
TCATAATAAAAGATTGCATACGGAGAAAAGCACTATTCAAGGAAAAGTAGGAAGCTAGTT
GACTCTACAGTGCTCATTATCACAAGATGTGGACCTAGTGCCAGTTCTGCCATTAGCTGT
GTGACTTTGGGACATTTCTCAGCGTCTCAGGATATCAGGTATGTCTTTTGCAAAGGAAAG
GAACAAGTTTAGTGGTTCAGCGACTGCTGCAGTAGTGGATTATGAAGGAGAACAGCAGA
AGGGGAGACCAAGCACGTGGGACACCGATCTCACATCTTCCGCTGAGCAGCTCCACTT

TCACATGTTTGATATATTAAAATTTAGAGCAATATTTATTTTTAAAAAGTCCTGCTAACTTA

AAAATGGGGAAACATAGATTGCATGACCTAAATTTCTATTTAAGATAGCATGGTCTAGTTT

GCATGTTTAATTAATATGTTTTCGTCTCAGAAAAAAAAAAAAGTTTTAACATCTTTTCCTGT

TCACTCATGTGCTCTTGGTTCAAGTAAAATAAAAACTTAATGACTATATCATTTTTATAGA

GCTTATTTTATACTTTTGTAATATATTTCTTTCTTATTAAATAAAAAGATGAGTGGAGGTGT

TGCTTTCAAAATAAAATTAAACATAACAGAGAGATTGGATGAAGTCAACTCCTGCCCATG

CTTAACTTTAGAGTTATCTTTTCACGCGGCCTTATGGGCACTTAAATACTGTACTGTCTTA

TCTTTGAGGTAGAACAAAAAAAATGGCAAAAACATTCACATAAAGGGGAAAATGGAAAAG

AAAGCTGTGAGAGATTTCTTTTTAACATAATTATCATCATTAGGCTTTGCAGTCTTCTTTG

ACACAAAGTTGAGATATAGTCTTCTTAATACGAAGAGCAGTTAGGCGGGCCGCTCCGTT

GGCATACCAACACTCACGCATTATTCTCCCCATGACTCGGAGTGCTTCACAACTTTGCC

ACTGGTTTGGGATACTTGGTCGAAACTTCTGGTCACAAACAACCTTTCTCATTTCCTCTA

TCGAGGGATCTGAAGGCACCATGTCATAATAAGGCAATTGGTACTCCTCAACAATTCCT

CCGACCGAACACCTCCGGGCTATTTCCCAGTAAACCAGACCAACAGAATAGATGTCCGC

TCGTTTGAAGGACTCAAAGATACTCACATTCATTGTATCATCAAGCATTTCAGGAGCCAT

ATACCTCTTCGTTCCCACTTTAGGATTCTGAGGTATGTCGATAGTGTTCAGTATTGAATC

ATGCTTCACAGCCAACCCTAAGTCCGCTATGGCACAAGTTTCACATTTTTTCACTAAGAT

ATTCTTTGATTTTATGTCTCGATGAGCAATAGCAGGTTTACCTTGTGTCCCAACAATCTCC

ATATGAAGGTGTGCCAGACCACTAGCAATTGAGAGCGCCAGCTTGATCATTCCAGCCAC

CGTCACTATATTTCTATTCAAATAGTCATATAAGGAGCCCTGTTCATGATATTCAGATACC

AGCCAAAGTTGAGTCCAGGTTCCATTATCTTTGTTGTCAGCAGCAATGAAACCAAGGAT

GTTTTCATGTCGCAGCATGACCGTCTGGTAAATTTCTGCCTCACGAAACCAAGATCTTTC

ATCTCTGGAGGAGAATATTTTCACAGCCACATCTTCCCCACACCATCTTCCATGCCACAC

CTCACCAAATCTACCTTTTCCTACTATTTCCTGAAGCACAATCGTCCTTGCAATTGTCCTT

TGAACCAACAGAGGTAGACCAGAGCCAGATCCAGAGGCAGTTACATCATAAATCAGATC

TTTCAGGGTTTTTCCAGCATTTACCAGATTGCACTCAGAGAGTGGTTCCTCCACATTCGG
TCTCTTTTTCTTCCTGTAGGAGCACTGTCGACCCTGGCATGCCCATATTGTCAGCATCGC
AGCTATGGACAGGAGGCAAACAGGCACAGTAATAATGATGGCCAGCTCCATGGGTCCA
AGTTTTGGGGCATTTGGTGATGCTGTTGGAAGGTGCAGTGTTATGTTGTTGCAAAAATCT
GTGAAGCAGCATTCGGTTTTGGTAACATTGTTGGAACTATGACAGAACACTTGAGCATTC
AGTTCTGGAAGGGAGACACAGGATTTGATCACCTGTTCTTTTCCATTGGTTAGCATGACT
GATGCCCAACATGCTCCTTCTGTTTGGCAGGTAAAGTTTGAAGAATCACACAAAAGACAT
ACACACTTCAGTCCTGCCGAGAGCTCGGCGGCCGCGGCGAGCAGCAGGAGAGCCTGG
CGGAGCGCTGAGCGGAGCGCCCGGGTCATCGCCACCAGGCGGCCGCGCCGGGGCTG
CGAGGCCCCAGAGCAGAGCGAGGCAGCCGGGGCAGC

SEQ ID NO:25

>NM_002666,5 perilipin 1 (PLIN1) Homo sapiens, variante de transcripción 1, ARNm

ACTCTGCAGCCTGGGCTCTGTGAGACTGAGGTGGCGGTCAGCCGGAGTGAGTGTTGG
GGTCCTGGGGCAC
CTGCCTTACATGGCTTGTTTATGAACATTAAAGGGAAGAAGTTGAAGCTTGAGGAGCGA
GGATGGCAGTC
AACAAAGGCCTCACCTTGCTGGATGGAGACCTCCCTGAGCAGGAGAATGTGCTGCAGC
GGGTCCTGCAGC
TGCCGGTGGTGAGTGGCACCTGCGAATGCTTCCAGAAGACCTACACCAGCACTAAGGA
AGCCCACCCCCT
GGTGGCCTCTGTGTGCAATGCCTATGAGAAGGGCGTGCAGAGCGCCAGTAGCTTGGCT
GCCTGGAGCATG

GAGCCGGTGGTCCGCAGGCTGTCCACCCAGTTCACAGCTGCCAATGAGCTGGCCTGCC
GAGGCTTGGACC
ACCTGGAGGAAAAGATCCCCGCCCTCCAGTACCCCCCTGAAAAGATTGCTTCTGAGCTG
AAGGACACCAT
CTCCACCCGCCTCCGCAGTGCCAGAAACAGCATCAGCGTTCCCATCGCGAGCACTTCA
GACAAGGTCCTG
GGGGCCGCTTTGGCCGGGTGCGAGCTTGCCTGGGGGGTGGCCAGAGACACTGCGGAA
TTTGCTGCCAACA
CTCGAGCTGGCCGACTGGCTTCTGGAGGGGCCGACTTGGCCTTGGGCAGCATTGAGAA
GGTGGTGGAGTA
CCTCCTCCCTCCAGACAAGGAAGAGTCAGCCCCTGCTCCTGGACACCAGCAAGCCCAG
AAGTCTCCCAAG
GCCAAGCCAAGCCTCTTGAGCAGGGTTGGGGCTCTGACCAACACCCTCTCTCGATACA
CCGTGCAGACCA
TGGCCCGGGCCCTGGAGCAGGGCCACACCGTGGCCATGTGGATCCCAGGCGTGGTGC
CCCTGAGCAGCCT
GGCCCAGTGGGGTGCCTCAGTGGCCATGCAGGCGGTGTCCCGGCGGAGGAGCGAAGT
GCGGGTACCCTGG
CTGCACAGCCTCGCAGCCGCCCAGGAGGAGGATCATGAGGACCAGACAGACACGGAG
GGAGAGGACACGG
AGGAGGAGGAAGAATTGGAGACTGAGGAGAACAAGTTCAGTGAGGTAGCAGCCCTGCC
AGGCCCTCGAGG
CCTCCTGGGTGGTGTGGCACATACCCTGCAGAAGACCCTCCAGACCACCATCTCGGCT
GTGACATGGGCA

CCTGCAGCTGTGCTGGGCATGGCAGGGAGGGTGCTGCACCTCACACCAGCCCCTGCT
GTCTCCTCAACCA
AGGGGAGGGCCATGTCCCTATCAGATGCCCTGAAGGGCGTTACTGACAACGTGGTGGA
CACAGTGGTGCA
TTACGTGCCGCTCCCCAGGCTGTCGCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCGGGACATC
GACAACCCACCA
GCCGAGGTCGAGCGCCGGGAGGCGGAGCGCAGAGCGTCTGGGGCGCCGTCCGCCGG
CCCGGAGCCCGCCC
CGCGTCTCGCACAGCCCCGCCGCAGCCTGCGCAGCGCGCAGAGCCCCGGCGCGCCC
CCCGGCCCGGGCCT
GGAGGACGAAGTCGCCACGCCCGCAGCGCCGCGCCCGGGCTTCCCGGCCGTGCCCC
GCGAGAAGCCAAAG
CGCAGGGTCAGCGACAGCTTCTTCCGGCCCAGCGTCATGGAGCCCATCCTGGGCCGC
ACGCATTACAGCC
AGCTGCGCAAGAAGAGCTGAGTCGCCGCACCAGCCGCCGCGCCCCGGGCCGGCGGG
TTTCTCTAACAAAT
AAACAGAACCCGCACTGCCCAGGCGAGCGTTGCCACTTTCAAAGTGGTCCCCTGGGGA
GCTCAGCCTCAT
CCTGATGATGCTGCCAAGGCGCACTTTTTATTTTTATTTTATTTTTATTTTTTTTTTAGCAT
CCTTTTGG
GGCTTCACTCTCAGAGCCAGTTTTTAAGGGACACCAGAGCCGCAGCCTGCTCTGATTCT
ATGGCTTGGTT
GTTACTATAAGAGTAATTGCCTAACTTGATTTTTCATCTCTTTAACCAAACTTGTGGCCAA
AAGATATTT

GACCGTTTCCAAAATTCAGATTCTGCCTCTGCGGATAAATATTTGCCACGAATGAGTAAC
TCCTGTCACC
ACTCTGAAGGTCCAGACAGAAGGTTTTGACACATTCTTAGCACTGAACTCCTCTGTGATC
TAGGATGATC
TGTTCCCCCTCTGATGAACATCCTCTGATGATCTAGGCTCCCAGCAGGCTACTTTGAAG
GGAACAATCAG
ATGCAAAAGCTCTTGGGTGTTTATTTAAAATACTAGTGTCACTTTCTGAGTACCCGCCGC
TTCACAGGCT
GAGTCCAGGCCTGTGTGCTTTGTAGAGCCAGCTGCTTGCTCACAGCCACATTTCCATTT
GCATCATTACT
GCCTTCACCTGCATAGTCACTCTTTTGATGCTGGGGAACCAAAATGGTGATGATATATAG
ACTTTATGTA
TAGCCACAGTTCATCCCCAACCCTAGTCTTCGAAATGTTAATATTTGATAAATCTAGAAAA
TGCATTCAT
ACAATTACAGAATTCAAATATTGCAAAAGGATGTGTGTCTTTCTCCCCGAGCTCCCCTGT
TCCCCTTCAT
TGAAAACCACCACGGTGCCATCTCTTGTGTATGCAGGGCTATGCACCTGCAGGCACGT
GTGTATGCACTC
CCCGCTTGTGTTTACACAAGCTGTGGGGTGTTACGCATGCCTGCTTTTTTCACTTAATAA
TACAGCTTGG
AGAGATTTTTGTATCACATTATAAATCCCACTCGCTCTTTTTGATGGCCACATAATAACTA
CTGCATAAT
ATGGATACGCCTTATTTGATTTAACTAGTTCCCTAATGATGGACTTTTAAGTTGTTTCCTT
TTTTTTTCT
TTTTTGCTACTGCAAACGATGCTATAATAAATGTCCTTATCAAAAA

SEQ ID NO:26 Complemento inverso de SEQ ID NO:25

TTTTTGATAAGGACATTTATTATAGCATCGTTTGCAGTAGCAAAAAAGAAAAAAAAAGGAA
ACAACTTAAAAGTCCATCATTAGGGAACTAGTTAAATCAAATAAGGCGTATCCATATTATG
CAGTAGTTATTATGTGGCCATCAAAAAGAGCGAGTGGGATTTATAATGTGATACAAAAAT
CTCTCCAAGCTGTATTATTAAGTGAAAAAAGCAGGCATGCGTAACACCCCACAGCTTGT
GTAAACACAAGCGGGGAGTGCATACACACGTGCCTGCAGGTGCATAGCCCTGCATACA
CAAGAGATGGCACCGTGGTGGTTTTCAATGAAGGGGAACAGGGGAGCTCGGGGAGAAA
GACACACATCCTTTTGCAATATTTGAATTCTGTAATTGTATGAATGCATTTTCTAGATTTAT
CAAATATTAACATTTCGAAGACTAGGGTTGGGGATGAACTGTGGCTATACATAAAGTCTA
TATATCATCACCATTTTGGTTCCCCAGCATCAAAAGAGTGACTATGCAGGTGAAGGCAGT
AATGATGCAAATGGAAATGTGGCTGTGAGCAAGCAGCTGGCTCTACAAAGCACACAGG
CCTGGACTCAGCCTGTGAAGCGGCGGGTACTCAGAAAGTGACACTAGTATTTTAAATAA
ACACCCAAGAGCTTTTGCATCTGATTGTTCCCTTCAAAGTAGCCTGCTGGGAGCCTAGA
TCATCAGAGGATGTTCATCAGAGGGGGAACAGATCATCCTAGATCACAGAGGAGTTCAG
TGCTAAGAATGTGTCAAAACCTTCTGTCTGGACCTTCAGAGTGGTGACAGGAGTTACTC
ATTCGTGGCAAATATTTATCCGCAGAGGCAGAATCTGAATTTTGGAAACGGTCAAATATC
TTTTGGCCACAAGTTTGGTTAAAGAGATGAAAAATCAAGTTAGGCAATTACTCTTATAGTA
ACAACCAAGCCATAGAATCAGAGCAGGCTGCGGCTCTGGTGTCCCTTAAAAACTGGCTC
TGAGAGTGAAGCCCCAAAAGGATGCTAAAAAAAAAATAAAAATAAAATAAAAATAAAAAG
TGCGCCTTGGCAGCATCATCAGGATGAGGCTGAGCTCCCCAGGGGACCACTTTGAAAG
TGGCAACGCTCGCCTGGGCAGTGCGGGTTCTGTTTATTTGTTAGAGAAACCCGCCGGC
CCGGGGCGCGGCGGCTGGTGCGGCGACTCAGCTCTTCTTGCGCAGCTGGCTGTAATG
CGTGCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAAGAAGCTGTCGCTGACCCT
GCGCTTTGGCTTCTCGCGGGGCACGGCCGGGAAGCCCGGGCGCGGCGCTGCGGGCG

TGGCGACTTCGTCCTCCAGGCCCGGGCCGGGGGGCGCGCCGGGGCTCTGCGCGCTG

CGCAGGCTGCGGCGGGGCTGTGCGAGACGCGGGGCGGGCTCCGGGCCGGCGGACG

GCGCCCCAGACGCTCTGCGCTCCGCCTCCCGGCGCTCGACCTCGGCTGGTGGGTTGT

CGATGTCCCGGAATTCGCTCTCGGGCTCCATCAGCGACAGCCTGGGGAGCGGCACGTA

ATGCACCACTGTGTCCACCACGTTGTCAGTAACGCCCTTCAGGGCATCTGATAGGGACA

TGGCCCTCCCCTTGGTTGAGGAGACAGCAGGGGCTGGTGTGAGGTGCAGCACCCTCC

CTGCCATGCCCAGCACAGCTGCAGGTGCCCATGTCACAGCCGAGATGGTGGTCTGGAG

GGTCTTCTGCAGGGTATGTGCCACACCACCCAGGAGGCCTCGAGGGCCTGGCAGGGC

TGCTACCTCACTGAACTTGTTCTCCTCAGTCTCCAATTCTTCCTCCTCCTCCGTGTCCTC

TCCCTCCGTGTCTGTCTGGTCCTCATGATCCTCCTCCTGGGCGGCTGCGAGGCTGTGC

AGCCAGGGTACCCGCACTTCGCTCCTCCGCCGGGACACCGCCTGCATGGCCACTGAG

GCACCCCACTGGGCCAGGCTGCTCAGGGGCACCACGCCTGGGATCCACATGGCCACG

GTGTGGCCCTGCTCCAGGGCCCGGGCCATGGTCTGCACGGTGTATCGAGAGAGGGTG

TTGGTCAGAGCCCCAACCCTGCTCAAGAGGCTTGGCTTGGCCTTGGGAGACTTCTGGG

CTTGCTGGTGTCCAGGAGCAGGGGCTGACTCTTCCTTGTCTGGAGGGAGGAGGTACTC

CACCACCTTCTCAATGCTGCCCAAGGCCAAGTCGGCCCCTCCAGAAGCCAGTCGGCCA

GCTCGAGTGTTGGCAGCAAATTCCGCAGTGTCTCTGGCCACCCCCCAGGCAAGCTCGC

ACCCGGCCAAAGCGGCCCCCAGGACCTTGTCTGAAGTGCTCGCGATGGGAACGCTGAT

GCTGTTTCTGGCACTGCGGAGGCGGGTGGAGATGGTGTCCTTCAGCTCAGAAGCAATC

TTTTCAGGGGGGTACTGGAGGGCGGGGATCTTTTCCTCCAGGTGGTCCAAGCCTCGGC

AGGCCAGCTCATTGGCAGCTGTGAACTGGGTGGACAGCCTGCGGACCACCGGCTCCAT

GCTCCAGGCAGCCAAGCTACTGGCGCTCTGCACGCCCTTCTCATAGGCATTGCACACA

GAGGCCACCAGGGGGTGGGCTTCCTTAGTGCTGGTGTAGGTCTTCTGGAAGCATTCGC

AGGTGCCACTCACCACCGGCAGCTGCAGGACCCGCTGCAGCACATTCTCCTGCTCAGG

GAGGTCTCCATCCAGCAAGGTGAGGCCTTTGTTGACTGCCATCCTCGCTCCTCAAGCTT

CAACTTCTTCCCTTTAATGTTCATAAACAAGCCATGTAAGGCAGGTGCCCCAGGACCCC
AACACTCACTCCGGCTGACCGCCACCTCAGTCTCACAGAGCCCAGGCTGCAGAGT

SEQ ID NO:27

>NM_001145311,2 perilipin 1 (PLIN1) Homo sapiens, variante de transcripción 2, ARNm

ACTCTGCAGCCTGGGCTCTGTGAGACTGAGGTGGCGGTCAGCCGGACTTGAGGAGCG
AGGATGGCAGTCA
ACAAAGGCCTCACCTTGCTGGATGGAGACCTCCCTGAGCAGGAGAATGTGCTGCAGCG
GGTCCTGCAGCT
GCCGGTGGTGAGTGGCACCTGCGAATGCTTCCAGAAGACCTACACCAGCACTAAGGAA
GCCCACCCCCTG
GTGGCCTCTGTGTGCAATGCCTATGAGAAGGGCGTGCAGAGCGCCAGTAGCTTGGCTG
CCTGGAGCATGG
AGCCGGTGGTCCGCAGGCTGTCCACCCAGTTCACAGCTGCCAATGAGCTGGCCTGCCG
AGGCTTGGACCA
CCTGGAGGAAAAGATCCCCGCCCTCCAGTACCCCCCTGAAAAGATTGCTTCTGAGCTGA
AGGACACCATC
TCCACCCGCCTCCGCAGTGCCAGAAACAGCATCAGCGTTCCCATCGCGAGCACTTCAG
ACAAGGTCCTGG
GGGCCGCTTTGGCCGGGTGCGAGCTTGCCTGGGGGGTGGCCAGAGACACTGCGGAAT
TTGCTGCCAACAC
TCGAGCTGGCCGACTGGCTTCTGGAGGGGCCGACTTGGCCTTGGGCAGCATTGAGAA
GGTGGTGGAGTAC

CTCCTCCCTCCAGACAAGGAAGAGTCAGCCCCTGCTCCTGGACACCAGCAAGCCCAGA

AGTCTCCCAAGG

CCAAGCCAAGCCTCTTGAGCAGGGTTGGGGCTCTGACCAACACCCTCTCTCGATACAC

CGTGCAGACCAT

GGCCCGGGCCCTGGAGCAGGGCCACACCGTGGCCATGTGGATCCCAGGCGTGGTGCC

CCTGAGCAGCCTG

GCCCAGTGGGGTGCCTCAGTGGCCATGCAGGCGGTGTCCCGGCGGAGGAGCGAAGTG

CGGGTACCCTGGC

TGCACAGCCTCGCAGCCGCCCAGGAGGAGGATCATGAGGACCAGACAGACACGGAGG

GAGAGGACACGGA

GGAGGAGGAAGAATTGGAGACTGAGGAGAACAAGTTCAGTGAGGTAGCAGCCCTGCCA

GGCCCTCGAGGC

CTCCTGGGTGGTGTGGCACATACCCTGCAGAAGACCCTCCAGACCACCATCTCGGCTG

TGACATGGGCAC

CTGCAGCTGTGCTGGGCATGGCAGGGAGGGTGCTGCACCTCACACCAGCCCCTGCTG

TCTCCTCAACCAA

GGGGAGGGCCATGTCCCTATCAGATGCCCTGAAGGGCGTTACTGACAACGTGGTGGAC

ACAGTGGTGCAT

TACGTGCCGCTCCCCAGGCTGTCGCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCGGGACATCG

ACAACCCACCAG

CCGAGGTCGAGCGCCGGGAGGCGGAGCGCAGAGCGTCTGGGGCGCCGTCCGCCGGC

CCGGAGCCCGCCCC

GCGTCTCGCACAGCCCCGCCGCAGCCTGCGCAGCGCGCAGAGCCCCGGCGCGCCCC

CCGGCCCGGGCCTG

GAGGACGAAGTCGCCACGCCCGCAGCGCCGCGCCCGGGCTTCCCGGCCGTGCCCCG
CGAGAAGCCAAAGC
GCAGGGTCAGCGACAGCTTCTTCCGGCCCAGCGTCATGGAGCCCATCCTGGGCCGCA
CGCATTACAGCCA
GCTGCGCAAGAAGAGCTGAGTCGCCGCACCAGCCGCCGCGCCCCGGGCCGGCGGGT
TTCTCTAACAAATA
AACAGAACCCGCACTGCCCAGGCGAGCGTTGCCACTTTCAAAGTGGTCCCCTGGGGAG
CTCAGCCTCATC
CTGATGATGCTGCCAAGGCGCACTTTTTATTTTTATTTTATTTTTATTTTTTTTTTAGCATC
CTTTTGGG
GCTTCACTCTCAGAGCCAGTTTTTAAGGGACACCAGAGCCGCAGCCTGCTCTGATTCTA
TGGCTTGGTTG
TTACTATAAGAGTAATTGCCTAACTTGATTTTTCATCTCTTTAACCAAACTTGTGGCCAAA
AGATATTTG
ACCGTTTCCAAAATTCAGATTCTGCCTCTGCGGATAAATATTTGCCACGAATGAGTAACT
CCTGTCACCA
CTCTGAAGGTCCAGACAGAAGGTTTTGACACATTCTTAGCACTGAACTCCTCTGTGATCT
AGGATGATCT
GTTCCCCCTCTGATGAACATCCTCTGATGATCTAGGCTCCCAGCAGGCTACTTTGAAGG
GAACAATCAGA
TGCAAAAGCTCTTGGGTGTTTATTTAAAATACTAGTGTCACTTTCTGAGTACCCGCCGCT
TCACAGGCTG
AGTCCAGGCCTGTGTGCTTTGTAGAGCCAGCTGCTTGCTCACAGCCACATTTCCATTTG
CATCATTACTG

CCTTCACCTGCATAGTCACTCTTTTGATGCTGGGGAACCAAAATGGTGATGATATATAGA
CTTTATGTAT
AGCCACAGTTCATCCCCAACCCTAGTCTTCGAAATGTTAATATTTGATAAATCTAGAAAAT
GCATTCATA
CAATTACAGAATTCAAATATTGCAAAAGGATGTGTGTCTTTCTCCCCGAGCTCCCCTGTT
CCCCTTCATT
GAAAACCACCACGGTGCCATCTCTTGTGTATGCAGGGCTATGCACCTGCAGGCACGTG
TGTATGCACTCC
CCGCTTGTGTTTACACAAGCTGTGGGGTGTTACGCATGCCTGCTTTTTTCACTTAATAAT
ACAGCTTGGA
GAGATTTTTGTATCACATTATAAATCCCACTCGCTCTTTTTGATGGCCACATAATAACTAC
TGCATAATA
TGGATACGCCTTATTTGATTTAACTAGTTCCCTAATGATGGACTTTTAAGTTGTTTCCTTT
TTTTTTCTT
TTTTGCTACTGCAAACGATGCTATAATAAATGTCCTTATCAAAAA

SEQ ID NO:28 Complemento inverso de SEQ ID NO:27

TTTTTGATAAGGACATTTATTATAGCATCGTTTGCAGTAGCAAAAAAGAAAAAAAAAAGGAA
ACAACTTAAAAGTCCATCATTAGGGAACTAGTTAAATCAAATAAGGCGTATCCATATTATG
CAGTAGTTATTATGTGGCCATCAAAAAGAGCGAGTGGGATTTATAATGTGATACAAAAAT
CTCTCCAAGCTGTATTATTAAGTGAAAAAAGCAGGCATGCGTAACACCCCACAGCTTGT
GTAAACACAAGCGGGGAGTGCATACACACGTGCCTGCAGGTGCATAGCCCTGCATACA
CAAGAGATGGCACCGTGGTGGTTTTCAATGAAGGGGAACAGGGGAGCTCGGGGAGAAA

GACACACATCCTTTTGCAATATTTGAATTCTGTAATTGTATGAATGCATTTTCTAGATTTAT

CAAATATTAACATTTCGAAGACTAGGGTTGGGGATGAACTGTGGCTATACATAAAGTCTA

TATATCATCACCATTTTGGTTCCCCAGCATCAAAAGAGTGACTATGCAGGTGAAGGCAGT

AATGATGCAAATGGAAATGTGGCTGTGAGCAAGCAGCTGGCTCTACAAAGCACACAGG

CCTGGACTCAGCCTGTGAAGCGGCGGGTACTCAGAAAGTGACACTAGTATTTTAAATAA

ACACCCAAGAGCTTTTGCATCTGATTGTTCCCTTCAAAGTAGCCTGCTGGGAGCCTAGA

TCATCAGAGGATGTTCATCAGAGGGGGAACAGATCATCCTAGATCACAGAGGAGTTCAG

TGCTAAGAATGTGTCAAAACCTTCTGTCTGGACCTTCAGAGTGGTGACAGGAGTTACTC

ATTCGTGGCAAATATTTATCCGCAGAGGCAGAATCTGAATTTTGGAAACGGTCAAATATC

TTTTGGCCACAAGTTTGGTTAAAGAGATGAAAAATCAAGTTAGGCAATTACTCTTATAGTA

ACAACCAAGCCATAGAATCAGAGCAGGCTGCGGCTCTGGTGTCCCTTAAAAACTGGCTC

TGAGAGTGAAGCCCCAAAAGGATGCTAAAAAAAAAAATAAAAATAAAATAAAAATAAAAAG

TGCGCCTTGGCAGCATCATCAGGATGAGGCTGAGCTCCCCAGGGGACCACTTTGAAAG

TGGCAACGCTCGCCTGGGCAGTGCGGGTTCTGTTTATTTGTTAGAGAAACCCGCCGGC

CCGGGGCGCGGCGGCTGGTGCGGCGACTCAGCTCTTCTTGCGCAGCTGGCTGTAATG

CGTGCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAAGAAGCTGTCGCTGACCCT

GCGCTTTGGCTTCTCGCGGGGCACGGCCGGGAAGCCCGGGCGCGGCGCTGCGGGCG

TGGCGACTTCGTCCTCCAGGCCCGGGCCGGGGGGCGCGCCGGGGCTCTGCGCGCTG

CGCAGGCTGCGGCGGGGCTGTGCGAGACGCGGGGCGGGCTCCGGGCCGGCGGACG

GCGCCCCAGACGCTCTGCGCTCCGCCTCCCGGCGCTCGACCTCGGCTGGTGGGTTGT

CGATGTCCCGGAATTCGCTCTCGGGCTCCATCAGCGACAGCCTGGGGAGCGGCACGTA

ATGCACCACTGTGTCCACCACGTTGTCAGTAACGCCCTTCAGGGCATCTGATAGGGACA

TGGCCCTCCCCTTGGTTGAGGAGACAGCAGGGGCTGGTGTGAGGTGCAGCACCCTCC

CTGCCATGCCCAGCACAGCTGCAGGTGCCCATGTCACAGCCGAGATGGTGGTCTGGAG

GGTCTTCTGCAGGGTATGTGCCACACCACCCAGGAGGCCTCGAGGGCCTGGCAGGGC

TGCTACCTCACTGAACTTGTTCTCCTCAGTCTCCAATTCTTCCTCCTCCTCCGTGTCCTC
TCCCTCCGTGTCTGTCTGGTCCTCATGATCCTCCTCCTGGGCGGCTGCGAGGCTGTGC
AGCCAGGGTACCCGCACTTCGCTCCTCCGCCGGGACACCGCCTGCATGGCCACTGAG
GCACCCCACTGGGCCAGGCTGCTCAGGGGCACCACGCCTGGGATCCACATGGCCACG
GTGTGGCCCTGCTCCAGGGCCCGGGCCATGGTCTGCACGGTGTATCGAGAGAGGGTG
TTGGTCAGAGCCCCAACCCTGCTCAAGAGGCTTGGCTTGGCCTTGGGAGACTTCTGGG
CTTGCTGGTGTCCAGGAGCAGGGGCTGACTCTTCCTTGTCTGGAGGGAGGAGGTACTC
CACCACCTTCTCAATGCTGCCCAAGGCCAAGTCGGCCCCTCCAGAAGCCAGTCGGCCA
GCTCGAGTGTTGGCAGCAAATTCCGCAGTGTCTCTGGCCACCCCCCAGGCAAGCTCGC
ACCCGGCCAAAGCGGCCCCCAGGACCTTGTCTGAAGTGCTCGCGATGGGAACGCTGAT
GCTGTTTCTGGCACTGCGGAGGCGGGTGGAGATGGTGTCCTTCAGCTCAGAAGCAATC
TTTTCAGGGGGGTACTGGAGGGCGGGGATCTTTTCCTCCAGGTGGTCCAAGCCTCGGC
AGGCCAGCTCATTGGCAGCTGTGAACTGGGTGGACAGCCTGCGGACCACCGGCTCCAT
GCTCCAGGCAGCCAAGCTACTGGCGCTCTGCACGCCCTTCTCATAGGCATTGCACACA
GAGGCCACCAGGGGGTGGGCTTCCTTAGTGCTGGTGTAGGTCTTCTGGAAGCATTCGC
AGGTGCCACTCACCACCGGCAGCTGCAGGACCCGCTGCAGCACATTCTCCTGCTCAGG
GAGGTCTCCATCCAGCAAGGTGAGGCCTTTGTTGACTGCCATCCTCGCTCCTCAAGTCC
GGCTGACCGCCACCTCAGTCTCACAGAGCCCAGGCTGCAGAGT

SEQ ID NO:29

>NM_175640,2 perilipin 1 (PLIN1) Mus Musculus, variante de transcripción 1, ARNm

TGGGCTGTCTGAGACTGAGGTGGCGGTCTGCTGCAGTGAGTGTGGGGTCCTTGGGCG
TCTGCCTTACCTA

GCTGCTTTCTCGGTGTTACAGCGTGGAGAGTAAGGATGTCAATGAACAAGGGCCCAAC

CCTGCTGGATGG

AGACCTCCCTGAGCAGGAGAACGTGCTCCAGAGAGTTCTGCAGCTGCCTGTGGTGAGC

GGGACCTGTGAG

TGCTTCCAGAAGACCTACAACAGCACCAAAGAAGCCCACCCCCTGGTGGCCTCTGTGT

GCAATGCCTATG

AGAAGGGTGTACAGGGTGCCAGCAACCTGGCTGCCTGGAGCATGGAGCCGGTGGTCC

GTCGGCTGTCCAC

CCAGTTCACAGCTGCCAATGAGTTGGCCTGCAGAGGCCTGGACCACCTGGAGGAAAAG

ATCCCGGCTCTT

CAATACCCTCCAGAAAAGATCGCCTCTGAACTGAAGGGCACCATCTCTACCCGCCTTCG

AAGCGCCAGGA

ACAGCATCAGTGTGCCCATTGCAAGCACCTCTGACAAGGTTCTGGGGGCCACTCTGGC

CGGCTGCGAGCT

TGCCTTGGGGATGGCCAAAGAGACAGCAGAATATGCCGCCAACACCCGGGTTGGCCGA

CTGGCCTCTGGA

GGGGCTGATCTGGCTCTGGGAAGCATCGAGAAGGTGGTAGAGTTCCTCCTGCCACCAG

ACAAGGAGTCAG

CCCCTTCTTCCGGACGGCAGAGGACCCAGAAGGCTCCCAAGGCCAAACCAAGCCTTGT

GAGGAGGGTCAG

CACCCTGGCCAACACTCTTTCTCGACACACCATGCAAACCACAGCATGGGCCCTGAAGC

AGGGCCACTCT

CTGGCCATGTGGATCCCGGGTGTGGCACCCCTGAGCAGCCTGGCCCAGTGGGGCGCA

TCGGCAGCCATGC

AGGTGGTGTCCCGGCGGCAGAGTGAGGTGCGGGTGCCCTGGCTGCACAACCTGGCAG
CCTCTCAGGATGA
GAGCCATGACGACCAGACAGACACAGAGGGAGAGGAGACAGACGACGAGGAGGAGGA
AGAAGAGTCCGAG
GCTGAGGAGAACGTGCTCAGAGAGGTTACAGCCCTGCCCAACCCGAGAGGCCTCCTG
GGTGGTGTGGTAC
ACACCGTGCAGAACACTCTCCGGAACACCATCTCCGCAGTGACCTGGGCACCTGCGGC
TGTGCTGGGCAC
GGTGGGAAGGATCCTGCACCTCACACCAGCCCAGGCTGTCTCCTCTACCAAAGGGAGG
GCCATGTCCCTA
TCCGATGCCCTGAAGGGTGTTACGGATAACGTGGTAGACACTGTGGTACACTATGTGCC
GCTTCCCAGGC
TGTCCCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCGAGACATCGATAACCCTTCAGCAGAGGC
GGAGCGCAAAGG
GTCCGGGGCGCGGCCCGCCAGCCCGGAGTCCACCCCGCGCCCGGGCCAGCCCCGCG
GCAGCTTGCGCAGC
GTGCGGGGTCTCAGCGCGCCCTCCTGCCCCGGCCTGGACGACAAAACCGAGGCGTCA
GCGCGTCCCGGCT
TCCTGGCTATGCCCAGAGAGAAGCCTGCGCGCAGAGTCAGCGACAGCTTCTTCCGGCC
CAGCGTCATGGA
GCCCATCCTGGGCCGCGCGCAGTACAGCCAGCTGCGCAAGAAGAGCTGAGCAGACTG
CGCCCCTGCTCGC
CCCACGGGAAGGTCGCTTCTCGTCAAGGGCCTTTCCTTTAGGGTGGCCTGAGCCACGA
CCCCACGATGCT

CTCGAGGCACACATCATGTCTAAAGCATCCTTTGGGGGCTTGACCATCAGAACCAATTT

TTAAGGGGCAC

CAGAGCCGCGGTCGACTCTCCTTTCTCGTGGGCAGATTCTCTCATGGCTTCTTCTTCCT

CTTCTTTTTTT

AAAAACTATAAAAGCAATTGATTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:30 Complemento inverso de SEQ ID NO:29

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACAATCAATTGCTTTTATAGTTTTTAAAAAAAGAAGAGGAAGA

AGAAGCCATGAGAGAATCTGCCCACGAGAAAGGAGAGTCGACCGCGGCTCTGGTGCCC

CTTAAAAATTGGTTCTGATGGTCAAGCCCCCAAAGGATGCTTTAGACATGATGTGTGCCT

CGAGAGCATCGTGGGGTCGTGGCTCAGGCCACCCTAAAGGAAAGGCCCTTGACGAGAA

GCGACCTTCCCGTGGGGCGAGCAGGGGCGCAGTCTGCTCAGCTCTTCTTGCGCAGCT

GGCTGTACTGCGCGCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAAGAAGCTGT

CGCTGACTCTGCGCGCAGGCTTCTCTCTGGGCATAGCCAGGAAGCCGGGACGCGCTG

ACGCCTCGGTTTTGTCGTCCAGGCCGGGGCAGGAGGGCGCGCTGAGACCCCGCACGC

TGCGCAAGCTGCCGCGGGGCTGGCCCGGGCGCGGGGTGGACTCCGGGCTGGCGGGC

CGCGCCCCGGACCCTTTGCGCTCCGCCTCTGCTGAAGGGTTATCGATGTCTCGGAATT

CGCTCTCGGGCTCCATCAGGGACAGCCTGGGAAGCGGCACATAGTGTACCACAGTGTC

TACCACGTTATCCGTAACACCCTTCAGGGCATCGGATAGGGACATGGCCCTCCCTTTGG

TAGAGGAGACAGCCTGGGCTGGTGTGAGGTGCAGGATCCTTCCCACCGTGCCCAGCAC

AGCCGCAGGTGCCCAGGTCACTGCGGAGATGGTGTTCCGGAGAGTGTTCTGCACGGT

GTGTACCACACCACCCAGGAGGCCTCTCGGGTTGGGCAGGGCTGTAACCTCTCTGAGC

ACGTTCTCCTCAGCCTCGGACTCTTCTTCCTCCTCCTCGTCGTCTGTCTCCTCTCCCTCT

GTGTCTGTCTGGTCGTCATGGCTCTCATCCTGAGAGGCTGCCAGGTTGTGCAGCCAGG

GCACCCGCACCTCACTCTGCCGCCGGGACACCACCTGCATGGCTGCCGATGCGCCCC
ACTGGGCCAGGCTGCTCAGGGGTGCCACACCCGGGATCCACATGGCCAGAGAGTGGC
CCTGCTTCAGGGCCCATGCTGTGGTTTGCATGGTGTGTCGAGAAAGAGTGTTGGCCAG
GGTGCTGACCCTCCTCACAAGGCTTGGTTTGGCCTTGGGAGCCTTCTGGGTCCTCTGC
CGTCCGGAAGAAGGGGCTGACTCCTTGTCTGGTGGCAGGAGGAACTCTACCACCTTCT
CGATGCTTCCCAGAGCCAGATCAGCCCCTCCAGAGGCCAGTCGGCCAACCCGGGTGTT
GGCGGCATATTCTGCTGTCTCTTTGGCCATCCCCAAGGCAAGCTCGCAGCCGGCCAGA
GTGGCCCCCAGAACCTTGTCAGAGGTGCTTGCAATGGGCACACTGATGCTGTTCCTGG
CGCTTCGAAGGCGGGTAGAGATGGTGCCCTTCAGTTCAGAGGCGATCTTTTCTGGAGG
GTATTGAAGAGCCGGGATCTTTTCCTCCAGGTGGTCCAGGCCTCTGCAGGCCAACTCAT
TGGCAGCTGTGAACTGGGTGGACAGCCGACGGACCACCGGCTCCATGCTCCAGGCAG
CCAGGTTGCTGGCACCCTGTACACCCTTCTCATAGGCATTGCACACAGAGGCCACCAG
GGGGTGGGCTTCTTTGGTGCTGTTGTAGGTCTTCTGGAAGCACTCACAGGTCCCGCTC
ACCACAGGCAGCTGCAGAACTCTCTGGAGCACGTTCTCCTGCTCAGGGAGGTCTCCAT
CCAGCAGGGTTGGGCCCTTGTTCATTGACATCCTTACTCTCCACGCTGTAACACCGAGA
AAGCAGCTAGGTAAGGCAGACGCCCAAGGACCCCACACTCACTGCAGCAGACCGCCAC
CTCAGTCTCAGACAGCCCA

SEQ ID NO:31

>NM_001113471,1 perilipin 1 (PLIN1) Mus Musculus, variante de transcripción 2, ARNm

TGGGCTGTCTGAGACTGAGGTGGCGGTCTGCTGCACGTGGAGAGTAAGGATGTCAATG
AACAAGGGCCCA

ACCCTGCTGGATGGAGACCTCCCTGAGCAGGAGAACGTGCTCCAGAGAGTTCTGCAGC
TGCCTGTGGTGA
GCGGGACCTGTGAGTGCTTCCAGAAGACCTACAACAGCACCAAAGAAGCCCACCCCCT
GGTGGCCTCTGT
GTGCAATGCCTATGAGAAGGGTGTACAGGGTGCCAGCAACCTGGCTGCCTGGAGCATG
GAGCCGGTGGTC
CGTCGGCTGTCCACCCAGTTCACAGCTGCCAATGAGTTGGCCTGCAGAGGCCTGGACC
ACCTGGAGGAAA
AGATCCCGGCTCTTCAATACCCTCCAGAAAAGATCGCCTCTGAACTGAAGGGCACCATC
TCTACCCGCCT
TCGAAGCGCCAGGAACAGCATCAGTGTGCCCATTGCAAGCACCTCTGACAAGGTTCTG
GGGGCCACTCTG
GCCGGCTGCGAGCTTGCCTTGGGGATGGCCAAAGAGACAGCAGAATATGCCGCCAACA
CCCGGGTTGGCC
GACTGGCCTCTGGAGGGGCTGATCTGGCTCTGGGAAGCATCGAGAAGGTGGTAGAGTT
CCTCCTGCCACC
AGACAAGGAGTCAGCCCCTTCTTCCGGACGGCAGAGGACCCAGAAGGCTCCCAAGGC
CAAACCAAGCCTT
GTGAGGAGGGTCAGCACCCTGGCCAACACTCTTTCTCGACACACCATGCAAACCACAG
CATGGGCCCTGA
AGCAGGGCCACTCTCTGGCCATGTGGATCCCGGGTGTGGCACCCCTGAGCAGCCTGG
CCCAGTGGGGCGC
ATCGGCAGCCATGCAGGTGGTGTCCCGGCGGCAGAGTGAGGTGCGGGTGCCCTGGCT
GCACAACCTGGCA

GCCTCTCAGGATGAGAGCCATGACGACCAGACAGACACAGAGGGAGAGGAGACAGAC
GACGAGGAGGAGG
AAGAAGAGTCCGAGGCTGAGGAGAACGTGCTCAGAGAGGTTACAGCCCTGCCCAACCC
GAGAGGCCTCCT
GGGTGGTGTGGTACACACCGTGCAGAACACTCTCCGGAACACCATCTCCGCAGTGACC
TGGGCACCTGCG
GCTGTGCTGGGCACGGTGGGAAGGATCCTGCACCTCACACCAGCCCAGGCTGTCTCCT
CTACCAAAGGGA
GGGCCATGTCCCTATCCGATGCCCTGAAGGGTGTTACGGATAACGTGGTAGACACTGT
GGTACACTATGT
GCCGCTTCCCAGGCTGTCCCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCGAGACATCGATAAC
CCTTCAGCAGAG
GCGGAGCGCAAAGGGTCCGGGGCGCGGCCCGCCAGCCCGGAGTCCACCCCGCGCCC
GGGCCAGCCCCGCG
GCAGCTTGCGCAGCGTGCGGGGTCTCAGCGCGCCCTCCTGCCCCGGCCTGGACGACA
AAACCGAGGCGTC
AGCGCGTCCCGGCTTCCTGGCTATGCCCAGAGAGAAGCCTGCGCGCAGAGTCAGCGA
CAGCTTCTTCCGG
CCCAGCGTCATGGAGCCCATCCTGGGCCGCGCGCAGTACAGCCAGCTGCGCAAGAAG
AGCTGAGCAGACT
GCGCCCCTGCTCGCCCCACGGGAAGGTCGCTTCTCGTCAAGGGCCTTTCCTTTAGGGT
GGCCTGAGCCAC
GACCCCACGATGCTCTCGAGGCACACATCATGTCTAAAGCATCCTTTGGGGGCTTGACC
ATCAGAACCAA

TTTTTAAGGGGCACCAGAGCCGCGGTCGACTCTCCTTTCTCGTGGGCAGATTCTCTCAT
GGCTTCTTCTT
CCTCTTCTTTTTTTAAAAACTATAAAAGCAATTGATTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:32 Complemento inverso de SEQ ID NO:31

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACAATCAATTGCTTTTATAGTTTTTAAAAAAAGAAGAGGAAGA
AGAAGCCATGAGAGAATCTGCCCACGAGAAAGGAGAGTCGACCGCGGCTCTGGTGCCC
CTTAAAAATTGGTTCTGATGGTCAAGCCCCCAAAGGATGCTTTAGACATGATGTGTGCCT
CGAGAGCATCGTGGGGTCGTGGCTCAGGCCACCCTAAAGGAAAGGCCCTTGACGAGAA
GCGACCTTCCCGTGGGGCGAGCAGGGGCGCAGTCTGCTCAGCTCTTCTTGCGCAGCT
GGCTGTACTGCGCGCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAAGAAGCTGT
CGCTGACTCTGCGCGCAGGCTTCTCTCTGGGCATAGCCAGGAAGCCGGGACGCGCTG
ACGCCTCGGTTTTGTCGTCCAGGCCGGGGCAGGAGGGCGCGCTGAGACCCCGCACGC
TGCGCAAGCTGCCGCGGGGCTGGCCCGGGCGCGGGGTGGACTCCGGGCTGGCGGGC
CGCGCCCCGGACCCTTTGCGCTCCGCCTCTGCTGAAGGGTTATCGATGTCTCGGAATT
CGCTCTCGGGCTCCATCAGGGACAGCCTGGGAAGCGGCACATAGTGTACCACAGTGTC
TACCACGTTATCCGTAACACCCTTCAGGGCATCGGATAGGGACATGGCCCTCCCTTTGG
TAGAGGAGACAGCCTGGGCTGGTGTGAGGTGCAGGATCCTTCCCACCGTGCCCAGCAC
AGCCGCAGGTGCCCAGGTCACTGCGGAGATGGTGTTCCGGAGAGTGTTCTGCACGGT
GTGTACCACACCACCCAGGAGGCCTCTCGGGTTGGGCAGGGCTGTAACCTCTCTGAGC
ACGTTCTCCTCAGCCTCGGACTCTTCTTCCTCCTCCTCGTCGTCTGTCTCCTCTCCCTCT
GTGTCTGTCTGGTCGTCATGGCTCTCATCCTGAGAGGCTGCCAGGTTGTGCAGCCAGG
GCACCCGCACCTCACTCTGCCGCCGGGACACCACCTGCATGGCTGCCGATGCGCCCC

ACTGGGCCAGGCTGCTCAGGGGTGCCACACCCGGGATCCACATGGCCAGAGAGTGGC

CCTGCTTCAGGGCCCATGCTGTGGTTTGCATGGTGTGTCGAGAAAGAGTGTTGGCCAG

GGTGCTGACCCTCCTCACAAGGCTTGGTTTGGCCTTGGGAGCCTTCTGGGTCCTCTGC

CGTCCGGAAGAAGGGGCTGACTCCTTGTCTGGTGGCAGGAGGAACTCTACCACCTTCT

CGATGCTTCCCAGAGCCAGATCAGCCCCTCCAGAGGCCAGTCGGCCAACCCGGGTGTT

GGCGGCATATTCTGCTGTCTCTTTGGCCATCCCCAAGGCAAGCTCGCAGCCGGCCAGA

GTGGCCCCCAGAACCTTGTCAGAGGTGCTTGCAATGGGCACACTGATGCTGTTCCTGG

CGCTTCGAAGGCGGGTAGAGATGGTGCCCTTCAGTTCAGAGGCGATCTTTTCTGGAGG

GTATTGAAGAGCCGGGATCTTTTCCTCCAGGTGGTCCAGGCCTCTGCAGGCCAACTCAT

TGGCAGCTGTGAACTGGGTGGACAGCCGACGGACCACCGGCTCCATGCTCCAGGCAG

CCAGGTTGCTGGCACCCTGTACACCCTTCTCATAGGCATTGCACACAGAGGCCACCAG

GGGGTGGGCTTCTTTGGTGCTGTTGTAGGTCTTCTGGAAGCACTCACAGGTCCCGCTC

ACCACAGGCAGCTGCAGAACTCTCTGGAGCACGTTCTCCTGCTCAGGGAGGTCTCCAT

CCAGCAGGGTTGGGCCCTTGTTCATTGACATCCTTACTCTCCACGTGCAGCAGACCGCC

ACCTCAGTCTCAGACAGCCCA

SEQ ID NO:33

>NM_001308145,1 perilipina 1 (Plin1) Rattus norvegicus, ARNm

GTGGCTCTCAGCTGCATGTGAAGAGTAAGGATGTCCATGAACAAGGGCCCGACCCTGC

TGGATGGAGACC

TCCCTGAACAGGAGAATGTGCTCCAGAGAGTCCTGCAGCTGCCTGTGGTGAGCGGGAC

CTGTGAGTGCTT

CCAGAAGACCTATAACAGCACCAAAGAAGCCCACCCCCTGGTGGCCTCTGTGTGCAAT

GCCTATGAGAAG

GGTGTACAGGGTGCCAGCAACCTGGCTGCCTGGAGCATGGAGCCGGTGGTCCGCCGG
CTCTCCACCCAGT
TCACAGCTGCTAATGAGTTGGCCTGCAGAGGCCTGGACCACCTGGAGGAAAAGATCCC
GGCTCTTCAATA
CCCTCCGGAAAAGATCGCCTCTGAACTGAAGGGCACCATCTCTACCCGCCTCCGAAGC
GCCAGGAACAGC
ATCAGCGTGCCCATTGCAAGCACTTCTGACAAGGTTCTGGGGGCCACTCTGGCCGGCT
GTGAGCTTGCCT
TGGGGATGGCCAAGGAGACAGCGGAATATGCTGCCAACACCCGAGTTGGCCGACTGG
CCTCTGGAGGGGC
TGATCTGGCTTTGGGAAGCATCGAGAAGGTGGTAGAATATCTCCTGCCACCAGACAAGG
TGGAGTCAGCC
CCTTCTTCAGGACGGCAAAAGATGCAGAAGGCTCCCAAGGCCAAACCAAGCCTTTTGAG
GAGGGTCAGCA
CCCTGGCCAACACTCTTTCTCGACACACCATGCAGACCACAGCACGGGCCCTGAAGCG
GGGTCACTCTCT
GGCCATGTGGATCCCGGGTGTGGCACCCCTGAGCAGCCTGGCCCAGTGGGGTGCATC
GGCAGCCATGCAG
GTGGTGTCCCGGCGGCAGAGTGAGGTACGGGTGCCCTGGTTGCACAACCTGGCAGCC
TCCAAGGATGAGA
ACCATGAAGACCAGACAGACACAGAGGGAGAGGAGACAGATGAGGAGGAAGAAGAAG
AAGAGTCAGAGGC
CGAGGAGAACGTGCTCAGAGAGGTAACAGCCCTGCCCACCCCTCTCGGCTTCCTGGGT
GGTGTGGTACAC

ACCGTGCAGAAGACTCTGCAGAACACCATCTCGGCGGTGACATGGGCACCTGCGGCTG

TGCTGGGCACGG

TGGGAAGGATCCTACACCTCACACCAGCCCAGGCTGTCTCCTCCACCAAAGGGAGGGC

CATGTCCCTATC

CGATGCCCTGAAGGGTGTTACGGATAACGTGGTAGACACTGTGGTACACTATGTCCCG

CTTCCCAGGCTG

TCCCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCAAGACATCGATAATCCTCCAGCAGAGGTGG

AGCGCAAAGGGT

CGGGGTCGCGGCCCGCCAGCCCAGAGTCCACGGCGCGCCCGGGCCAGCCCCGCGGC

AGCTTGCGCAGCGT

GCGGGGTCTCAGCGCGCCCTCTTGCCCCGATCTGGATGACAAAACCGAGACATCAGCG

CGTCCTGGCTTC

CTGGCTATGCCCAGAGAGAAGCCTGCGCGCAGGGTCAGCGACAGCTTCTTCCGGCCCA

GCGTCATGGAGC

CCATCCTGGGCCGCACGCAGTACAGCCAGCTGCGCAAGAAGAGCTGAGTAGCCTGCG

CCCCTAACCGCCC

TGGCGCCACCCTCACCGGAAGGTCGCTTCTCTCCCCAAGGAAACAGAAACCACACTTC

CAAGTGGGCCAC

TCCTTCAGGGTGGCCTCTTGGGAGCCCGAGTCACAACCCCACGATGTTCTCGAGACCC

ACATCATTTCTA

AGGCATCCTTGGGGCTTGACCATCACAGTCAGGTTTTAAGGGGCACCCGAGCGGCTGT

CGACTCTTTCCT

CTCTCGTGGGCTGAATCTCTCATGGCTTTTTTTTTTTTTTAACTATAAAAGCAATTGCTTA

ATTGGATTT

CTCACTTCTTTAACAAAACTTGGCCTGACTAGTTCTAAAAATGTAGATCCCTTCTCTGTG
GACACGTATT
TATTGCCAAAAAGTAGTGCGTCAGTTGACTGTTTTCTCTTCTTTCTTTTCTCTTGTTTTTCT
CCT

SEQ ID NO:34 Complemento inverso de SEQ ID NO:33

AGGAGAAAAACAAGAGAAAAGAAAGAAGAGAAAACAGTCAACTGACGCACTACTTTTTG
GCAATAAATACGTGTCCACAGAGAAGGGATCTACATTTTTAGAACTAGTCAGGCCAAGTT
TTGTTAAAGAAGTGAGAAATCCAATTAAGCAATTGCTTTTATAGTTAAAAAAAAAAAAAAG
CCATGAGAGATTCAGCCCACGAGAGAGGAAAGAGTCGACAGCCGCTCGGGTGCCCCTT
AAAACCTGACTGTGATGGTCAAGCCCCAAGGATGCCTTAGAAATGATGTGGGTCTCGAG
AACATCGTGGGGTTGTGACTCGGGCTCCCAAGAGGCCACCCTGAAGGAGTGGCCCACT
TGGAAGTGTGGTTTCTGTTTCCTTGGGGAGAGAAGCGACCTTCCGGTGAGGGTGGCGC
CAGGGCGGTTAGGGGCGCAGGCTACTCAGCTCTTCTTGCGCAGCTGGCTGTACTGCGT
GCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAAGAAGCTGTCGCTGACCCTGCG
CGCAGGCTTCTCTCTGGGCATAGCCAGGAAGCCAGGACGCGCTGATGTCTCGGTTTTG
TCATCCAGATCGGGGCAAGAGGGCGCGCTGAGACCCCGCACGCTGCGCAAGCTGCCG
CGGGGCTGGCCCGGGCGCGCCGTGGACTCTGGGCTGGCGGGCCGCGACCCCGACCC
TTTGCGCTCCACCTCTGCTGGAGGATTATCGATGTCTTGGAATTCGCTCTCGGGCTCCA
TCAGGGACAGCCTGGGAAGCGGGACATAGTGTACCACAGTGTCTACCACGTTATCCGT
AACACCCTTCAGGGCATCGGATAGGGACATGGCCCTCCCTTTGGTGGAGGAGACAGCC
TGGGCTGGTGTGAGGTGTAGGATCCTTCCCACCGTGCCCAGCACAGCCGCAGGTGCC
CATGTCACCGCCGAGATGGTGTTCTGCAGAGTCTTCTGCACGGTGTGTACCACACCACC

CAGGAAGCCGAGAGGGGTGGGCAGGGCTGTTACCTCTCTGAGCACGTTCTCCTCGGC

CTCTGACTCTTCTTCTTCTTCCTCCTCATCTGTCTCCTCTCCCTCTGTGTCTGTCTGGTCT

TCATGGTTCTCATCCTTGGAGGCTGCCAGGTTGTGCAACCAGGGCACCCGTACCTCACT

CTGCCGCCGGGACACCACCTGCATGGCTGCCGATGCACCCCACTGGGCCAGGCTGCT

CAGGGGTGCCACACCCGGGATCCACATGGCCAGAGAGTGACCCCGCTTCAGGGCCCG

TGCTGTGGTCTGCATGGTGTGTCGAGAAAGAGTGTTGGCCAGGGTGCTGACCCTCCTC

AAAAGGCTTGGTTTGGCCTTGGGAGCCTTCTGCATCTTTTGCCGTCCTGAAGAAGGGGC

TGACTCCACCTTGTCTGGTGGCAGGAGATATTCTACCACCTTCTCGATGCTTCCCAAAG

CCAGATCAGCCCCTCCAGAGGCCAGTCGGCCAACTCGGGTGTTGGCAGCATATTCCGC

TGTCTCCTTGGCCATCCCCAAGGCAAGCTCACAGCCGGCCAGAGTGGCCCCCAGAACC

TTGTCAGAAGTGCTTGCAATGGGCACGCTGATGCTGTTCCTGGCGCTTCGGAGGCGGG

TAGAGATGGTGCCCTTCAGTTCAGAGGCGATCTTTTCCGGAGGGTATTGAAGAGCCGG

GATCTTTTCCTCCAGGTGGTCCAGGCCTCTGCAGGCCAACTCATTAGCAGCTGTGAACT

GGGTGGAGAGCCGGCGGACCACCGGCTCCATGCTCCAGGCAGCCAGGTTGCTGGCAC

CCTGTACACCCTTCTCATAGGCATTGCACACAGAGGCCACCAGGGGGTGGGCTTCTTT

GGTGCTGTTATAGGTCTTCTGGAAGCACTCACAGGTCCCGCTCACCACAGGCAGCTGC

AGGACTCTCTGGAGCACATTCTCCTGTTCAGGGAGGTCTCCATCCAGCAGGGTCGGGC

CCTTGTTCATGGACATCCTTACTCTTCACATGCAGCTGAGAGCCAC

SEQ ID NO:35

>XM_028851317,1 PREVISTO: Perilipina 1 (PLIN1) Macaca mulatta, variante de transcripción X3, ARNm

CTGGGAGGCGTTAGTAGCATTGCCCAAGACTCCCAGGAGTGGTAGGAATTGTTTCTGC

CTGAGGAGACGC

TCTGCAGCCTGGGCTCTGTGAGACTGACGTGGCGGTCAGCTGGAGTGAGTGTTGGGGT
CCTGGGGCACCT
GCCTTACATGGCTTGTTTATGAACATTAAAGGGAAGAAGTTGAAGCTTGAAGAGCTAGG
ATGGCAGTCAA
CAAAGGCCCCACCTTGCTGGATGGAGACCTCCCTGAGCAGGAGAATGTGCTACAGCGG
GTCCTGCAGCTG
CCGGTGGTGAGTGGCACCTGCGAATGCTTCCAGAAGACCTATACCAGCACTAAGGAAG
CCCACCCCCTGG
TGGCCTCTGTGTGCAATGCCTATGAGAAGGGCGTGCAGAGCGCCAGTAACTTGGCTGC
CTGGAGCATGGA
GCCGGTGGTGCGCAGGCTGTCCACCCAGTTCACAGCTGCCAATGAGCTGGCCTGCCG
AGGCTTGGACCAC
CTGGAGGAAAAGATCCCAGCCCTCCAGTACCCTCCGGAAAAGATTGCTTCTGAGCTGAA
GGACACCATCT
CCACCCGCCTCCGCAGTGCCAGAAACAGCATCAGCATTCCCATCGCGAGCACTTCAGA
CAAGGTCCTGGG
GGCCGCTTTGGCTGGGTGCGAGCTCGCCTGGGGAGTGGCCAGAGACACTGCGGAATT
TGCTGCCAACACT
CGAGCTGGCCGACTGGCTTCTGGAGGGGCCGACTTGGCCTTGGGCAGCATTGAGAAG
GTGGTGGAGTACC
TCCTCCCTCCAGACAAGGAAGAGTCAGCCCCTGCTCCTGGACACCAGCAAGCCCAGAA
GTCTCCTAAGGC
CAAGCCGAGCCTCATGAGCAGGGTTGGGGCTCTGACCAACACCCTCTCTCGACACACC
ATGCAGACCATG

GCCCGGGCCCTGGAGCAGGGCCACACCCTGGCTATGTGGATCCCAGGAGTGGCGCCC
CTGAGCAGCCTGG
CCCAGTGGGGTGCCTCAGTGGCCATGCAGGCGGTGTCCCGGCGGAGGAGTGAAGTGC
GGGTGCCCTGGTT
ACACAGCCTCGCAGCCGCCCAGGAGGAGGATCATGAGGACCAGACAGACACGGAGGG
AGAGGACGTGGAG
GAGGAGGAAGAATTGGAGACAGAGGAGAACAAGTTCAGTGAGGTAGCAGCCCTGCCAG
GCCCTCAAGGGC
TCCTGGGCGGTGTGGCACATAACCTGCAGAAGGCCCTCCAGACCACCATCTCGGCTGT
GACATGGGCACC
TGCAGCTGTGCTGGGCATGGCAGGGAGGGTGCTGCACCTCACACCAGCTCCTGCTGTC
TCCTCGACCAAG
GGGAGGGCCATGTCTCTATCAGATGCCCTGAAGGGTGTTACTGACAATGTGGTGGACA
CGGTGGTGCATT
ATGTGCCGCTCCCCAGGCTGTCGCTGATGGAGCCCGAGAGCGAATTCCGGGACATCGA
CAACCCGCCCGC
CGAGGTCGAGCGCCGGGAGGCGGAGCGCAGGGCGTCAGCGGCGCCCTCCGCCGGCC
CGGAGCCCGCCCCG
CGCGCCGCACAGCCCCGCCGCAGCCTGCGGAGCGCGCAGAGCCCCGGCGCGCCCCC
CGGCCCGGGCCTGG
AGGACAAGGTCGCCACGCCCGCAGCGCCGCGCCCGGCCTTCCCGGCCGTGCCCCGC
GAGAAGCCGAAGCG
CAGGGTCAGCGACAGCTTCTTCCGGCCCAGCGTCATGGAGCCCATCCTGGGCCGCGC
GCAGTACAGCCAG

CTGCGCAAGAAGAGCTGAGTCGCCGCATCCGTCGCCGCACCCCGGGCGGGCGGGTTT
CTCTAACAAACAG
AACCCGCACAGCCCAGGCGAGCGTTGCCGCTTTCAAAATGGTCCCCTGGGGACCCCAG
CCTCATTCCGAT
GATGCTGCCGAGGCACACGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGCATCCTTTTGGGG
CTTTACCC
TCAGAGCCAGTTTTTAAGGGACACCAGAGCCGCAGCCTGCTCTGATTCTATGGCTCGGT
TTTTACTAAAA
GAGTAATTGCCTAACTTGATTTTTCATCTCTTTAACCAAACTTGTGGCCAAAAGACATTTG
ACTGTTTCC
AAAATTCA

SEQ ID NO:36 Complemento inverso de SEQ ID NO:35

TGAATTTTGGAAACAGTCAAATGTCTTTTGGCCACAAGTTTGGTTAAAGAGATGAAAAAT
CAAGTTAGGCAATTACTCTTTTAGTAAAAACCGAGCCATAGAATCAGAGCAGGCTGCGG
CTCTGGTGTCCCTTAAAAACTGGCTCTGAGGGTAAAGCCCCAAAAGGATGCTTAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACGTGTGCCTCGGCAGCATCATCGGAATGAGGCTGGGGT
CCCCAGGGGACCATTTTGAAAGCGGCAACGCTCGCCTGGGCTGTGCGGGTTCTGTTTG
TTAGAGAAACCCGCCCGCCCGGGGTGCGGCGACGGATGCGGCGACTCAGCTCTTCTT
GCGCAGCTGGCTGTACTGCGCGCGGCCCAGGATGGGCTCCATGACGCTGGGCCGGAA
GAAGCTGTCGCTGACCCTGCGCTTCGGCTTCTCGCGGGGCACGGCCGGGAAGGCCGG
GCGCGGCGCTGCGGGCGTGGCGACCTTGTCCTCCAGGCCCGGGCCGGGGGGCGCGC
CGGGGCTCTGCGCGCTCCGCAGGCTGCGGCGGGGCTGTGCGGCGCGCGGGGCGGG

CTCCGGGCCGGCGGAGGGCGCCGCTGACGCCCTGCGCTCCGCCTCCCGGCGCTCGA

CCTCGGCGGGCGGGTTGTCGATGTCCCGGAATTCGCTCTCGGGCTCCATCAGCGACAG

CCTGGGGAGCGGCACATAATGCACCACCGTGTCCACCACATTGTCAGTAACACCCTTCA

GGGCATCTGATAGAGACATGGCCCTCCCCTTGGTCGAGGAGACAGCAGGAGCTGGTGT

GAGGTGCAGCACCCTCCCTGCCATGCCCAGCACAGCTGCAGGTGCCCATGTCACAGCC

GAGATGGTGGTCTGGAGGGCCTTCTGCAGGTTATGTGCCACACCGCCCAGGAGCCCTT

GAGGGCCTGGCAGGGCTGCTACCTCACTGAACTTGTTCTCCTCTGTCTCCAATTCTTCC

TCCTCCTCCACGTCCTCTCCCTCCGTGTCTGTCTGGTCCTCATGATCCTCCTCCTGGGC

GGCTGCGAGGCTGTGTAACCAGGGCACCCGCACTTCACTCCTCCGCCGGGACACCGC

CTGCATGGCCACTGAGGCACCCCACTGGGCCAGGCTGCTCAGGGGCGCCACTCCTGG

GATCCACATAGCCAGGGTGTGGCCCTGCTCCAGGGCCCGGGCCATGGTCTGCATGGT

GTGTCGAGAGAGGGTGTTGGTCAGAGCCCCAACCCTGCTCATGAGGCTCGGCTTGGCC

TTAGGAGACTTCTGGGCTTGCTGGTGTCCAGGAGCAGGGGCTGACTCTTCCTTGTCTG

GAGGGAGGAGGTACTCCACCACCTTCTCAATGCTGCCCAAGGCCAAGTCGGCCCCTCC

AGAAGCCAGTCGGCCAGCTCGAGTGTTGGCAGCAAATTCCGCAGTGTCTCTGGCCACT

CCCCAGGCGAGCTCGCACCCAGCCAAAGCGGCCCCCAGGACCTTGTCTGAAGTGCTC

GCGATGGGAATGCTGATGCTGTTTCTGGCACTGCGGAGGCGGGTGGAGATGGTGTCCT

TCAGCTCAGAAGCAATCTTTTCCGGAGGGTACTGGAGGGCTGGGATCTTTTCCTCCAGG

TGGTCCAAGCCTCGGCAGGCCAGCTCATTGGCAGCTGTGAACTGGGTGGACAGCCTGC

GCACCACCGGCTCCATGCTCCAGGCAGCCAAGTTACTGGCGCTCTGCACGCCCTTCTC

ATAGGCATTGCACACAGAGGCCACCAGGGGGTGGGCTTCCTTAGTGCTGGTATAGGTC

TTCTGGAAGCATTCGCAGGTGCCACTCACCACCGGCAGCTGCAGGACCCGCTGTAGCA

CATTCTCCTGCTCAGGGAGGTCTCCATCCAGCAAGGTGGGGCCTTTGTTGACTGCCATC

CTAGCTCTTCAAGCTTCAACTTCTTCCCTTTAATGTTCATAAACAAGCCATGTAAGGCAG

GTGCCCCAGGACCCCAACACTCACTCCAGCTGACCGCCACGTCAGTCTCACAGAGCCC

AGGCTGCAGAGCGTCTCCTCAGGCAGAAACAATTCCTACCACTCCTGGGAGTCTTGGG
CAATGCTACTAACGCCTCCCAG

SEQ ID NO:37

>NM_001363570,2 fosfodiesterasa 3B (PDE3B) Homo sapiens, variante de transcripción 1, ARNm

AGTCCCGAGAGGTGCCCGAGGGAAAAGGAGGCGGCAGCTAAACTGGTCCTGGAGAGA
AGCCCCTTCCGCC
CCTCTCCTCAGCCAGCATGTCCCGGACTCCGCCGCTCCTCAGTCCGCGCGGTGGGGA
CCCCGGGCCGTGG
CGGCCGGCGCAGCCCTGACGGGTTGCGAACCAGGGGGCGCCCCGAACGCGGGGGTT
GGGGTCTGGGAGCG
CGAGCGGCCGCTACGGTACGAGCGGGGTGTGCTGAGTCCCGTGGCCACCCCCGGCCC
CAGCCATGAGGAG
GGACGAGCGAGACGCCAAAGCCATGCGGTCCCTGCAGCCGCCGGATGGGGCCGGCTC
GCCCCCCGAGAGT
CTGAGGAACGGCTACGTGAAGAGCTGCGTGAGCCCCTTGCGGCAGGACCCTCCGCGC
GGCTTCTTCTTCC
ACCTCTGCCGCTTCTGCAACGTGGAGCTGCGGCCGCCGCCGGCCTCTCCCCAGCAGC
CGCGGCGCTGCTC
CCCCTTCTGCCGGGCGCGCCTCTCGCTGGGCGCCCTGGCTGCCTTTGTCCTCGCCCTG
CTGCTGGGCGCG
GAACCCGAGAGCTGGGCTGCCGGGGCCGCCTGGCTGCGGACGCTGCTGAGCGTGTGT
TCGCACAGCTTGA

GCCCCCTCTTCAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCTGCTTCCTCACCCGGACC
AAGCGGGGACC
CGGCCCGGGCCGGAGCTGCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCCCGCCTGCTGTTA
CCTGGGGGACTTC
TTGGTGTGGCAGTGGTGGTCTTGGCCTTGGGGGGATGGCGACGCAGGGTCCGCGGCC
CCGCACACGCCCC
CGGAGGCGGCAGCGGGCAGGTTGCTGCTGGTGCTGAGCTGCGTAGGGCTGCTGCTGA
CGCTCGCGCACCC
GCTGCGGCTCCGGCACTGCGTTCTGGTGCTGCTCCTGGCCAGCTTCGTCTGGTGGGTC
TCCTTCACCAGC
CTCGGGTCGCTGCCCTCCGCCCTCAGGCCGCTGCTCTCCGGCCTGGTGGGGGGCGCT
GGCTGCCTGCTGG
CCCTGGGGTTGGATCACTTCTTTCAAATCAGGGAAGCGCCTCTTCATCCTCGACTGTCC
AGTGCCGCCGA
AGAAAAAGTGCCTGTGATCCGACCCCGGAGGAGGTCCAGCTGCGTGTCGTTAGGAGAA
ACTGCAGCCAGT
TACTATGGCAGTTGCAAAATATTCAGGAGACCGTCGTTGCCTTGTATTTCCAGAGAACAG
ATGATTCTTT
GGGATTGGGACTTAAAACAATGGTATAAGCCTCATTATCAAGCTGGAGTGCAGTGGCAT
GATCTCGGCTC
ACCGCAACCTCCAGCTCCCTGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGGAGTAGCT
GGGATTACAGG
CATGTGCCACCACACCTGGCTAATTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGATTTCTCCATGTT
GGTCAGGCTG

GTCTTGAACTCCCGACCTCAGGTGATCTGCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATT
ACAGGGAATTC
TGGAGGTGGAAATGGAGTTGATCTTTCAGTGCTAAATGAGGCTCGCAATATGGTGTCAG
ATCTTCTGACT
GATCCAAGCCTTCCACCACAAGTCATTTCCTCTCTACGGAGTATTAGTAGCTTAATGGGT
GCTTTCTCAG
GTTCCTGTAGGCCAAAGATTAATCCTCTCACACCATTTCCTGGATTTTACCCCTGTTCTG
AAATAGAGGA
CCCAGCTGAGAAAGGGGATAGAAAACTTAACAAGGGACTAAATAGGAATAGTTTGCCAA
CTCCACAGCTG
AGGAGAAGCTCAGGAACTTCAGGATTGCTACCTGTTGAACAGTCTTCAAGGTGGGATCG
TAATAATGGCA
AAAGACCTCACCAAGAATTTGGCATTTCAAGTCAAGGATGCTATCTAAATGGGCCTTTTA
ATTCAAATCT
ACTGACTATCCCGAAGCAAAGGTCATCTTCTGTATCACTGACTCACCATGTAGGTCTCAG
AAGAGCTGGT
GTTTTGTCCAGTCTGAGTCCTGTGAATTCTTCCAACCATGGACCAGTGTCTACTGGCTCT
CTAACTAATC
GATCACCCATAGAATTTCCTGATACTGCTGATTTTCTTAATAAGCCAAGCGTTATCTTGCA
GAGATCTCT
GGGCAATGCACCTAATACTCCAGATTTTTATCAGCAACTTAGAAATTCTGATAGCAATCT
GTGTAACAGC
TGTGGACATCAAATGCTGAAATATGTTTCAACATCTGAATCAGATGGTACAGATTGCTGC
AGTGGAAAAT

CAGGTGAAGAAGAAAACATTTTCTCGAAAGAATCATTCAAACTTATGGAAACTCAACAAG
AAGAGGAAAC
AGAGAAGAAAGACAGCAGAAAATTATTTCAGGAAGGTGATAAGTGGCTAACAGAAGAGG
CACAGAGTGAA
CAGCAAACAAATATTGAACAGGAAGTATCACTGGACCTGATTTTAGTAGAAGAGTATGAC
TCATTAATAG
AAAAGATGAGCAACTGGAATTTTCCAATTTTTGAACTTGTAGAAAAGATGGGAGAGAAAT
CAGGAAGGAT
TCTCAGTCAGGTTATGTATACCTTATTTCAAGACACTGGTTTATTGGAAATATTTAAAATT
CCCACTCAA
CAATTTATGAACTATTTTCGTGCATTAGAAAATGGCTATCGAGACATTCCTTATCACAATC
GTATACATG
CCACAGATGTGCTACATGCAGTTTGGTATCTGACAACACGGCCAGTTCCTGGCTTACAG
CAGATCCACAA
TGGTTGTGGAACAGGAAATGAAACAGATTCTGATGGTAGAATTAACCATGGGCGAATTG
CTTATATTTCT
TCGAAGAGCTGCTCTAATCCTGATGAGAGTTATGGCTGCCTGTCTTCAAACATTCCTGCA
TTAGAATTGA
TGGCTCTATACGTGGCAGCTGCCATGCATGATTATGATCACCCAGGGAGGACAAATGCA
TTTCTAGTGGC
TACAAATGCCCCTCAGGCAGTTTTATACAATGACAGATCTGTTCTGGAAAATCATCATGC
TGCGTCAGCT
TGGAATCTATATCTTTCTCGCCCAGAATACAACTTCCTTCTTCATCTTGATCATGTGGAAT
TCAAGCGCT

TTCGTTTTTTAGTCATTGAAGCAATCCTTGCTACGGATCTTAAAAAGCATTTTGATTTTCT
CGCAGAATT
CAATGCCAAGGCAAATGATGTAAATAGTAATGGCATAGAATGGAGTAATGAAAATGATCG
CCTCTTGGTA
TGCCAGGTGTGCATCAAACTGGCAGATATAAATGGCCCAGCAAAAGTTCGAGACTTGCA
TTTGAAATGGA
CAGAAGGCATTGTCAATGAATTTTATGAGCAGGGAGATGAAGAAGCAAATCTTGGTCTG
CCCATCAGTCC
ATTCATGGATCGTTCTTCTCCTCAACTAGCAAAACTCCAAGAATCTTTTATCACCCACATA
GTGGGTCCC
CTGTGTAACTCCTATGATGCTGCTGGTTTGCTACCAGGTCAGTGGTTAGAAGCAGAAGA
GGATAATGATA
CTGAAAGTGGTGATGATGAAGACGGTGAAGAATTAGATACAGAAGATGAAGAAATGGAA
AACAATCTAAA
TCCAAAACCACCAAGAAGGAAAAGCAGACGGCGAATATTTTGTCAGCTAATGCACCACC
TCACTGAAAAC
CACAAGATATGGAAGGAAATCGTAGAGGAAGAAGAAAAATGTAAAGCTGATGGGAATAA
ACTGCAGGTGG
AGAATTCCTCCTTACCTCAAGCAGATGAGATTCAGGTAATTGAAGAGGCAGATGAAGAG
GAATAGCGACA
GTTTGAGTAAAAGAAAAGTCATATTGAAGAAGCCCAGAGGGTTGTGCCCAGGGGCAGAA
ATCATTGCCTA
GTGTTCACCGGCTGACTCTCAACTGACCATTCCCATGTGGACAGGCCTTAATACTGTGA
GAGGATCCTTG

CTCTGCTGGCAGTTTCCCACTCCTATGCACTTTCACAGGAACTAGAAAACTATTCTTAAA
CCAAAAATAC
CATCCGTGTTGACCCATGTTGCAGAGCCCTTACTTAAATCCTTCACTGGTGTATGAATAC
TTTGTCATAA
TGCTGCTTTGCTGGGTAGTGAGCTCTTATTTTTCACTGGGGGTCAGCTATAACTAAAAAC
TCAAGTGACA
TATTTCAGTTACCAAAGTGGCCAGGAACTTTTTGCTTTTATGAAAATAGATTCATATTGTA
TTTCCCAGT
GTGTCTTTTATGTCTTTGAATGTTTTGGAGAAAAGTCTATGCCTGTCTAAAAATGAATCCA
GTGTTGCCT
TTCTGAGGGATTTCTGCTCAATGCAATACACTGTTCAGTGCTATTCTCCCAGCTAGGTTT
ATCCATGAAG
GACTGAGTGACCTTTGTTGTATTTAACAAAATCCAGGTGCATCAATTTCTGATGCTTTTTA
CTATTGTGT
ATTATCTACTATGTGTGTTTTATTTCTGCTGAGAGTATTCAGGTTTGCCATGGACATCAGA
AGTTTGAAT
TCCAGTCTTATCTTATGTTCCATGGCTGAATTTTAAAGCTGTTTAGGTTTAACAATGAAGG
GATTTATTC
TTTAGTCAAAATTGTTGTTTTTACTCTAGCTCAGGATTCGTATTTTTAAAGATTTAGTTAAT
ATGAACAC
AGCACAGATTTGTTAGAAGAAAAAAAATTTGCTGTAATACCAAAACTAACCTCATCAAAG
ATACAGAAAA
AAAGAAATATAGTGAGCCCTAAAGGACACATACATTGAATAAATAATTGGAACATGTGGT
TATCTTTAGA

TCCACATCTTAGCTGTCATTTGTTCACTCTAAAACTGATGTTCATCTTTCTGTTAATTTCC
CTCTGCCTA
AAGACTACATGACAGAAATGACCTATCACTACTTATTATTTCTGAAGCCTAACTGCAAGA
CTGATTTCTG
AGAACAAGTAAAGAACTGGAATACTTATTTTTCATATAAAAATCTAAATGTGTTAATAAAT
CATTTCATA
CAAAAGTACATTATTAAATAACCACATTATTAAAATAATTGCAAGAAAATGGACCATATTT
ACAATGTTT
TGTAAACTTGCTAGTGTGTGGATATGTACCCTACTTGTGAAATACATTTGAAGATATAAA
GAGCAGCCAA
AATGATGGCAAAATGGTAGGCTAATATTTTCTATTATTATTGGAGAACATATCATATTTTG
GAATCATGC
AATTTTGCACACAGTGAAACCATTAATTTTCCAAGGTAATTCCTTTAGAATATGGTATTGG
CATGCAGTT
TCTTACTTATCTAGAATATTTGGCTTATCTGAAAGATATCAATTTAAGATCTCTGGAAGTG
TTAGAATTT
TTGATCCTTCACAGTGTCAATATTTAATGAATCACTAAGCTTTATTTATTAGACGTGTTGA
GTGAGTGCT
GAGTTCCTTGCTGCCACTTTTGTTACCATTGTCACACACTATGTGTAAACCAGTCCCACC
ACTTATTACT
AATAAAATTTTGACTGATAATTTATATTTGCACTTACAATATATATATCCTGTCCTTATATTT
CTCTAGA
GTACATTTTCCATCATGTTTAAGTGTATTTCTGCTATTATTTCCTCTCCTGCAGAATACAT
ACAAGTGTA

TGTGTATAAAGTCATACATGTACAAGCATGCATATTGAGATTGAATCACATTTCCATACTG
TCTGTTATT
TTATTGGGTTTTATATTGGGTTTCTTTAGTTTATGTTGTTTTCTCAAAAGCAGCATTTTAAA
TTACGAAT
ACTGGACTTATTGGATTTAATTATAAATCCAATTACTACTGGAAACTCATTTTTACATAATA
TAGTCCTT
AAATTATTTAACCCTTGCTAAGTAATTGACATATGTAACAATAACTAGCCTAAAGAAACCC
AAAAAAGTA
TCTCTCCCGAGCTGAAACTTAAAAATTCGTAAGTGTAAGAAAGAATGTGAGAATATATTA
AATGCACACT
GTACCATTAGATGAAATCTTACTTGAGAAATTGCCATAAGCCATATTACAGATCTTACTTT
GTTACTGAA
TCAGATTAATTTCTTGTTATAATAATTTTCATCATAAATTTTCTATTTTTAAAGCCGCTGGT
ACTAGAAA
TATTCTTTTAATGCTATATCTATGTACCTACTGACACATTTTTCTCCATAAAAGTACTTTTA
AAAATTA

SEQ ID NO:38 Complemento inverso de SEQ ID NO:37

TAATTTTTAAAAGTACTTTTATGGAGAAAAATGTGTCAGTAGGTACATAGATATAGCATTA
AAAGAATATTTCTAGTACCAGCGGCTTTAAAAATAGAAAATTTATGATGAAAATTATTATA
ACAAGAAATTAATCTGATTCAGTAACAAAGTAAGATCTGTAATATGGCTTATGGCAATTTC
TCAAGTAAGATTTCATCTAATGGTACAGTGTGCATTTAATATATTCTCACATTCTTTCTTAC
ACTTACGAATTTTTAAGTTTCAGCTCGGGAGAGATACTTTTTTGGGTTTCTTTAGGCTAGT
TATTGTTACATATGTCAATTACTTAGCAAGGGTTAAATAATTTAAGGACTATATTATGTAAA

AATGAGTTTCCAGTAGTAATTGGATTTATAATTAAATCCAATAAGTCCAGTATTCGTAATT

TAAAATGCTGCTTTTGAGAAAACAACATAAACTAAAGAAACCCAATATAAAACCCAATAAA

ATAACAGACAGTATGGAAATGTGATTCAATCTCAATATGCATGCTTGTACATGTATGACTT

TATACACATACACTTGTATGTATTCTGCAGGAGAGGAAATAATAGCAGAAATACACTTAA

ACATGATGGAAAATGTACTCTAGAGAAATATAAGGACAGGATATATATATTGTAAGTGCA

AATATAAATTATCAGTCAAAATTTTATTAGTAATAAGTGGTGGGACTGGTTTACACATAGT

GTGTGACAATGGTAACAAAAGTGGCAGCAAGGAACTCAGCACTCACTCAACACGTCTAA

TAAATAAAGCTTAGTGATTCATTAAATATTGACACTGTGAAGGATCAAAAATTCTAACACT

TCCAGAGATCTTAAATTGATATCTTTCAGATAAGCCAAATATTCTAGATAAGTAAGAAACT

GCATGCCAATACCATATTCTAAAGGAATTACCTTGGAAAATTAATGGTTTCACTGTGTGC

AAAATTGCATGATTCCAAAATATGATATGTTCTCCAATAATAATAGAAAATATTAGCCTAC

CATTTTGCCATCATTTTGGCTGCTCTTTATATCTTCAAATGTATTTCACAAGTAGGGTACA

TATCCACACACTAGCAAGTTTACAAAACATTGTAAATATGGTCCATTTTCTTGCAATTATT

TTAATAATGTGGTTATTTAATAATGTACTTTTGTATGAAATGATTTATTAACACATTTAGAT

TTTTATATGAAAAATAAGTATTCCAGTTCTTTACTTGTTCTCAGAAATCAGTCTTGCAGTTA

GGCTTCAGAAATAATAAGTAGTGATAGGTCATTTCTGTCATGTAGTCTTTAGGCAGAGGG

AAATTAACAGAAAGATGAACATCAGTTTTAGAGTGAACAAATGACAGCTAAGATGTGGAT

CTAAAGATAACCACATGTTCCAATTATTTATTCAATGTATGTGTCCTTTAGGGCTCACTAT

ATTTCTTTTTTTCTGTATCTTTGATGAGGTTAGTTTTGGTATTACAGCAAATTTTTTTTCTT

CTAACAAATCTGTGCTGTGTTCATATTAACTAAATCTTTAAAAATACGAATCCTGAGCTAG

AGTAAAAACAACAATTTTGACTAAAGAATAAATCCCTTCATTGTTAAACCTAAACAGCTTT

AAAATTCAGCCATGGAACATAAGATAAGACTGGAATTCAAACTTCTGATGTCCATGGCAA

ACCTGAATACTCTCAGCAGAAATAAAACACACATAGTAGATAATACACAATAGTAAAAAG

CATCAGAAATTGATGCACCTGGATTTTGTTAAATACAACAAAGGTCACTCAGTCCTTCAT

GGATAAACCTAGCTGGGAGAATAGCACTGAACAGTGTATTGCATTGAGCAGAAATCCCT

CAGAAAGGCAACACTGGATTCATTTTTAGACAGGCATAGACTTTTCTCCAAAACATTCAA

AGACATAAAAGACACACTGGGAAATACAATATGAATCTATTTTCATAAAAGCAAAAAGTTC

CTGGCCACTTTGGTAACTGAAATATGTCACTTGAGTTTTTAGTTATAGCTGACCCCCAGT

GAAAAATAAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGCATTATGACAAAGTATTCATACACCAGT

GAAGGATTTAAGTAAGGGCTCTGCAACATGGGTCAACACGGATGGTATTTTTGGTTTAA

GAATAGTTTTCTAGTTCCTGTGAAAGTGCATAGGAGTGGGAAACTGCCAGCAGAGCAAG

GATCCTCTCACAGTATTAAGGCCTGTCCACATGGGAATGGTCAGTTGAGAGTCAGCCGG

TGAACACTAGGCAATGATTTCTGCCCCTGGGCACAACCCTCTGGGCTTCTTCAATATGA

CTTTTCTTTTACTCAAACTGTCGCTATTCCTCTTCATCTGCCTCTTCAATTACCTGAATCT

CATCTGCTTGAGGTAAGGAGGAATTCTCCACCTGCAGTTTATTCCCATCAGCTTTACATT

TTTCTTCTTCCTCTACGATTTCCTTCCATATCTTGTGGTTTTCAGTGAGGTGGTGCATTAG

CTGACAAAATATTCGCCGTCTGCTTTTCCTTCTTGGTGGTTTTGGATTTAGATTGTTTTCC

ATTTCTTCATCTTCTGTATCTAATTCTTCACCGTCTTCATCATCACCACTTTCAGTATCATT

ATCCTCTTCTGCTTCTAACCACTGACCTGGTAGCAAACCAGCAGCATCATAGGAGTTACA

CAGGGGACCCACTATGTGGGTGATAAAAGATTCTTGGAGTTTTGCTAGTTGAGGAGAAG

AACGATCCATGAATGGACTGATGGGCAGACCAAGATTTGCTTCTTCATCTCCCTGCTCAT

AAAATTCATTGACAATGCCTTCTGTCCATTTCAAATGCAAGTCTCGAACTTTTGCTGGGC

CATTTATATCTGCCAGTTTGATGCACACCTGGCATACCAAGAGGCGATCATTTTCATTAC

TCCATTCTATGCCATTACTATTTACATCATTTGCCTTGGCATTGAATTCTGCGAGAAAATC

AAAATGCTTTTTAAGATCCGTAGCAAGGATTGCTTCAATGACTAAAAAACGAAAGCGCTT

GAATTCCACATGATCAAGATGAAGAAGGAAGTTGTATTCTGGGCGAGAAAGATATAGATT

CCAAGCTGACGCAGCATGATGATTTTCCAGAACAGATCTGTCATTGTATAAAACTGCCTG

AGGGGCATTTGTAGCCACTAGAAATGCATTTGTCCTCCCTGGGTGATCATAATCATGCAT

GGCAGCTGCCACGTATAGAGCCATCAATTCTAATGCAGGAATGTTTGAAGACAGGCAGC

CATAACTCTCATCAGGATTAGAGCAGCTCTTCGAAGAAATATAAGCAATTCGCCCATGGT

TAATTCTACCATCAGAATCTGTTTCATTTCCTGTTCCACAACCATTGTGGATCTGCTGTAA
GCCAGGAACTGGCCGTGTTGTCAGATACCAAACTGCATGTAGCACATCTGTGGCATGTA
TACGATTGTGATAAGGAATGTCTCGATAGCCATTTTCTAATGCACGAAAATAGTTCATAA
ATTGTTGAGTGGGAATTTTAAATATTTCCAATAAACCAGTGTCTTGAAATAAGGTATACAT
AACCTGACTGAGAATCCTTCCTGATTTCTCTCCCATCTTTTCTACAAGTTCAAAAATTGGA
AAATTCCAGTTGCTCATCTTTTCTATTAATGAGTCATACTCTTCTACTAAAATCAGGTCCA
GTGATACTTCCTGTTCAATATTTGTTTGCTGTTCACTCTGTGCCTCTTCTGTTAGCCACTT
ATCACCTTCCTGAAATAATTTTCTGCTGTCTTTCTTCTCTGTTTCCTCTTCTTGTTGAGTTT
CCATAAGTTTGAATGATTCTTTCGAGAAAATGTTTTCTTCTTCACCTGATTTTCCACTGCA
GCAATCTGTACCATCTGATTCAGATGTTGAAACATATTTCAGCATTTGATGTCCACAGCT
GTTACACAGATTGCTATCAGAATTTCTAAGTTGCTGATAAAAATCTGGAGTATTAGGTGC
ATTGCCCAGAGATCTCTGCAAGATAACGCTTGGCTTATTAAGAAAATCAGCAGTATCAGG
AAATTCTATGGGTGATCGATTAGTTAGAGAGCCAGTAGACACTGGTCCATGGTTGGAAG
AATTCACAGGACTCAGACTGGACAAAACACCAGCTCTTCTGAGACCTACATGGTGAGTC
AGTGATACAGAAGATGACCTTTGCTTCGGGATAGTCAGTAGATTTGAATTAAAAGGCCCA
TTTAGATAGCATCCTTGACTTGAAATGCCAAATTCTTGGTGAGGTCTTTTGCCATTATTAC
GATCCCACCTTGAAGACTGTTCAACAGGTAGCAATCCTGAAGTTCCTGAGCTTCTCCTC
AGCTGTGGAGTTGGCAAACTATTCCTATTTAGTCCCTTGTTAAGTTTTCTATCCCCTTTCT
CAGCTGGGTCCTCTATTTCAGAACAGGGGTAAAATCCAGGAAATGGTGTGAGAGGATTA
ATCTTTGGCCTACAGGAACCTGAGAAAGCACCCATTAAGCTACTAATACTCCGTAGAGA
GGAAATGACTTGTGGTGGAAGGCTTGGATCAGTCAGAAGATCTGACACCATATTGCGAG
CCTCATTTAGCACTGAAAGATCAACTCCATTTCCACCTCCAGAATTCCCTGTAATCCCAG
CACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCAGATCACCTGAGGTCGGGAGTTCAAGACCAGCCT
GACCAACATGGAGAAATCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGC
ACATGCCTGTAATCCCAGCTACTCCGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCAGG

GAGCTGGAGGTTGCGGTGAGCCGAGATCATGCCACTGCACTCCAGCTTGATAATGAGG

CTTATACCATTGTTTTAAGTCCCAATCCCAAAGAATCATCTGTTCTCTGGAAATACAAGG

CAACGACGGTCTCCTGAATATTTTGCAACTGCCATAGTAACTGGCTGCAGTTTCTCCTAA

CGACACGCAGCTGGACCTCCTCCGGGGTCGGATCACAGGCACTTTTTCTTCGGCGGCA

CTGGACAGTCGAGGATGAAGAGGCGCTTCCCTGATTTGAAAGAAGTGATCCAACCCCA

GGGCCAGCAGGCAGCCAGCGCCCCCCACCAGGCCGGAGAGCAGCGGCCTGAGGGCG

GAGGGCAGCGACCCGAGGCTGGTGAAGGAGACCCACCAGACGAAGCTGGCCAGGAGC

AGCACCAGAACGCAGTGCCGGAGCCGCAGCGGGTGCGCGAGCGTCAGCAGCAGCCCT

ACGCAGCTCAGCACCAGCAGCAACCTGCCCGCTGCCGCCTCCGGGGGCGTGTGCGGG

GCCGCGGACCCTGCGTCGCCATCCCCCCAAGGCCAAGACCACCACTGCCACACCAAG

AAGTCCCCCAGGTAACAGCAGGCGGGCAGCGCCAGCAGCCACCAGGAGCCGCAGCTC

CGGCCCGGGCCGGGTCCCCGCTTGGTCCGGGTGAGGAAGCAGGTGAGGAAGAAGAA

GGCACAGGCGATGCTGAAGAGGGGGCTCAAGCTGTGCGAACACACGCTCAGCAGCGT

CCGCAGCCAGGCGGCCCCGGCAGCCCAGCTCTCGGGTTCCGCGCCCAGCAGCAGGG

CGAGGACAAAGGCAGCCAGGGCGCCCAGCGAGAGGCGCGCCCGGCAGAAGGGGGAG

CAGCGCCGCGGCTGCTGGGGAGAGGCCGGCGGCGGCCGCAGCTCCACGTTGCAGAA

GCGGCAGAGGTGGAAGAAGAAGCCGCGCGGAGGGTCCTGCCGCAAGGGGCTCACGC

AGCTCTTCACGTAGCCGTTCCTCAGACTCTCGGGGGGCGAGCCGGCCCCATCCGGCG

GCTGCAGGGACCGCATGGCTTTGGCGTCTCGCTCGTCCCTCCTCATGGCTGGGGCCG

GGGGTGGCCACGGGACTCAGCACACCCCGCTCGTACCGTAGCGGCCGCTCGCGCTCC

CAGACCCCAACCCCCGCGTTCGGGGCGCCCCCTGGTTCGCAACCCGTCAGGGCTGCG

CCGGCCGCCACGGCCCGGGGTCCCCACCGCGCGGACTGAGGAGCGGCGGAGTCCGG

GACATGCTGGCTGAGGAGAGGGGCGGAAGGGGCTTCTCTCCAGGACCAGTTTAGCTG

CCGCCTCCTTTTCCCTCGGGCACCTCTCGGGACT

SEQ ID NO:39

>NM_000922,4 fosfodiesterasa 3B (PDE3B) Homo sapiens, variante de transcripción 2, ARNm

AGTCCCGAGAGGTGCCCGAGGGAAAAGGAGGCGGCAGCTAAACTGGTCCTGGAGAGA
AGCCCCTTCCGCC
CCTCTCCTCAGCCAGCATGTCCCGGACTCCGCCGCTCCTCAGTCCGCGCGGTGGGGA
CCCCGGGCCGTGG
CGGCCGGCGCAGCCCTGACGGGTTGCGAACCAGGGGGCGCCCCGAACGCGGGGGTT
GGGGTCTGGGAGCG
CGAGCGGCCGCTACGGTACGAGCGGGGTGTGCTGAGTCCCGTGGCCACCCCCGGCCC
CAGCCATGAGGAG
GGACGAGCGAGACGCCAAAGCCATGCGGTCCCTGCAGCCGCCGGATGGGGCCGGCTC
GCCCCCCGAGAGT
CTGAGGAACGGCTACGTGAAGAGCTGCGTGAGCCCCTTGCGGCAGGACCCTCCGCGC
GGCTTCTTCTTCC
ACCTCTGCCGCTTCTGCAACGTGGAGCTGCGGCCGCCGCCGGCCTCTCCCCAGCAGC
CGCGGCGCTGCTC
CCCCTTCTGCCGGGCGCGCCTCTCGCTGGGCGCCCTGGCTGCCTTTGTCCTCGCCCTG
CTGCTGGGCGCG
GAACCCGAGAGCTGGGCTGCCGGGGCCGCCTGGCTGCGGACGCTGCTGAGCGTGTGT
TCGCACAGCTTGA
GCCCCCTCTTCAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCTGCTTCCTCACCCGGACC
AAGCGGGGACC

CGGCCCGGGCCGGAGCTGCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCCCGCCTGCTGTTA
CCTGGGGGACTTC
TTGGTGTGGCAGTGGTGGTCTTGGCCTTGGGGGGATGGCGACGCAGGGTCCGCGGCC
CCGCACACGCCCC
CGGAGGCGGCAGCGGGCAGGTTGCTGCTGGTGCTGAGCTGCGTAGGGCTGCTGCTGA
CGCTCGCGCACCC
GCTGCGGCTCCGGCACTGCGTTCTGGTGCTGCTCCTGGCCAGCTTCGTCTGGTGGGTC
TCCTTCACCAGC
CTCGGGTCGCTGCCCTCCGCCCTCAGGCCGCTGCTCTCCGGCCTGGTGGGGGGCGCT
GGCTGCCTGCTGG
CCCTGGGGTTGGATCACTTCTTTCAAATCAGGGAAGCGCCTCTTCATCCTCGACTGTCC
AGTGCCGCCGA
AGAAAAAGTGCCTGTGATCCGACCCCGGAGGAGGTCCAGCTGCGTGTCGTTAGGAGAA
ACTGCAGCCAGT
TACTATGGCAGTTGCAAAATATTCAGGAGACCGTCGTTGCCTTGTATTTCCAGAGAACAG
ATGATTCTTT
GGGATTGGGACTTAAAACAATGGTATAAGCCTCATTATCAAAATTCTGGAGGTGGAAATG
GAGTTGATCT
TTCAGTGCTAAATGAGGCTCGCAATATGGTGTCAGATCTTCTGACTGATCCAAGCCTTCC
ACCACAAGTC
ATTTCCTCTCTACGGAGTATTAGTAGCTTAATGGGTGCTTTCTCAGGTTCCTGTAGGCCA
AAGATTAATC
CTCTCACACCATTTCCTGGATTTTACCCCTGTTCTGAAATAGAGGACCCAGCTGAGAAAG
GGGATAGAAA

ACTTAACAAGGGACTAAATAGGAATAGTTTGCCAACTCCACAGCTGAGGAGAAGCTCAG
GAACTTCAGGA
TTGCTACCTGTTGAACAGTCTTCAAGGTGGGATCGTAATAATGGCAAAAGACCTCACCA
AGAATTTGGCA
TTTCAAGTCAAGGATGCTATCTAAATGGGCCTTTTAATTCAAATCTACTGACTATCCCGAA
GCAAAGGTC
ATCTTCTGTATCACTGACTCACCATGTAGGTCTCAGAAGAGCTGGTGTTTTGTCCAGTCT
GAGTCCTGTG
AATTCTTCCAACCATGGACCAGTGTCTACTGGCTCTCTAACTAATCGATCACCCATAGAA
TTTCCTGATA
CTGCTGATTTTCTTAATAAGCCAAGCGTTATCTTGCAGAGATCTCTGGGCAATGCACCTA
ATACTCCAGA
TTTTTATCAGCAACTTAGAAATTCTGATAGCAATCTGTGTAACAGCTGTGGACATCAAAT
GCTGAAATAT
GTTTCAACATCTGAATCAGATGGTACAGATTGCTGCAGTGGAAAATCAGGTGAAGAAGA
AAACATTTTCT
CGAAAGAATCATTCAAACTTATGGAAACTCAACAAGAAGAGGAAACAGAGAAGAAAGAC
AGCAGAAAATT
ATTTCAGGAAGGTGATAAGTGGCTAACAGAAGAGGCACAGAGTGAACAGCAAACAAATA
TTGAACAGGAA
GTATCACTGGACCTGATTTTAGTAGAAGAGTATGACTCATTAATAGAAAAGATGAGCAAC
TGGAATTTTC
CAATTTTTGAACTTGTAGAAAAGATGGGAGAGAAATCAGGAAGGATTCTCAGTCAGGTTA
TGTATACCTT

ATTTCAAGACACTGGTTTATTGGAAATATTTAAAATTCCCACTCAACAATTTATGAACTATT
TTCGTGCA

TTAGAAAATGGCTATCGAGACATTCCTTATCACAATCGTATACATGCCACAGATGTGCTA
CATGCAGTTT

GGTATCTGACAACACGGCCAGTTCCTGGCTTACAGCAGATCCACAATGGTTGTGGAACA
GGAAATGAAAC

AGATTCTGATGGTAGAATTAACCATGGGCGAATTGCTTATATTTCTTCGAAGAGCTGCTC
TAATCCTGAT

GAGAGTTATGGCTGCCTGTCTTCAAACATTCCTGCATTAGAATTGATGGCTCTATACGTG
GCAGCTGCCA

TGCATGATTATGATCACCCAGGGAGGACAAATGCATTTCTAGTGGCTACAAATGCCCCT
CAGGCAGTTTT

ATACAATGACAGATCTGTTCTGGAAAATCATCATGCTGCGTCAGCTTGGAATCTATATCT
TTCTCGCCCA

GAATACAACTTCCTTCTTCATCTTGATCATGTGGAATTCAAGCGCTTTCGTTTTTTAGTCA
TTGAAGCAA

TCCTTGCTACGGATCTTAAAAAGCATTTTGATTTTCTCGCAGAATTCAATGCCAAGGCAA
ATGATGTAAA

TAGTAATGGCATAGAATGGAGTAATGAAAATGATCGCCTCTTGGTATGCCAGGTGTGCA
TCAAACTGGCA

GATATAAATGGCCCAGCAAAAGTTCGAGACTTGCATTTGAAATGGACAGAAGGCATTGT
CAATGAATTTT

ATGAGCAGGGAGATGAAGAAGCAAATCTTGGTCTGCCCATCAGTCCATTCATGGATCGT
TCTTCTCCTCA

ACTAGCAAAACTCCAAGAATCTTTTATCACCCACATAGTGGGTCCCCTGTGTAACTCCTA
TGATGCTGCT
GGTTTGCTACCAGGTCAGTGGTTAGAAGCAGAAGAGGATAATGATACTGAAAGTGGTGA
TGATGAAGACG
GTGAAGAATTAGATACAGAAGATGAAGAAATGGAAAACAATCTAAATCCAAAACCACCAA
GAAGGAAAAG
CAGACGGCGAATATTTTGTCAGCTAATGCACCACCTCACTGAAAACCACAAGATATGGA
AGGAAATCGTA
GAGGAAGAAGAAAAATGTAAAGCTGATGGGAATAAACTGCAGGTGGAGAATTCCTCCTT
ACCTCAAGCAG
ATGAGATTCAGGTAATTGAAGAGGCAGATGAAGAGGAATAGCGACAGTTTGAGTAAAAG
AAAAGTCATAT
TGAAGAAGCCCAGAGGGTTGTGCCCAGGGGCAGAAATCATTGCCTAGTGTTCACCGGC
TGACTCTCAACT
GACCATTCCCATGTGGACAGGCCTTAATACTGTGAGAGGATCCTTGCTCTGCTGGCAGT
TTCCCACTCCT
ATGCACTTTCACAGGAACTAGAAAACTATTCTTAAACCAAAAATACCATCCGTGTTGACC
CATGTTGCAG
AGCCCTTACTTAAATCCTTCACTGGTGTATGAATACTTTGTCATAATGCTGCTTTGCTGG
GTAGTGAGCT
CTTATTTTTCACTGGGGGTCAGCTATAACTAAAAACTCAAGTGACATATTTCAGTTACCAA
AGTGGCCAG
GAACTTTTTGCTTTTATGAAAATAGATTCATATTGTATTTCCCAGTGTGTCTTTTATGTCTT
TGAATGTT

TTGGAGAAAAGTCTATGCCTGTCTAAAAATGAATCCAGTGTTGCCTTTCTGAGGGATTTC
TGCTCAATGC
AATACACTGTTCAGTGCTATTCTCCCAGCTAGGTTTATCCATGAAGGACTGAGTGACCTT
TGTTGTATTT
AACAAAATCCAGGTGCATCAATTTCTGATGCTTTTTACTATTGTGTATTATCTACTATGTG
TGTTTTATT
TCTGCTGAGAGTATTCAGGTTTGCCATGGACATCAGAAGTTTGAATTCCAGTCTTATCTT
ATGTTCCATG
GCTGAATTTTAAAGCTGTTTAGGTTTAACAATGAAGGGATTTATTCTTTAGTCAAAATTGT
TGTTTTTAC
TCTAGCTCAGGATTCGTATTTTTAAAGATTTAGTTAATATGAACACAGCACAGATTTGTTA
GAAGAAAAA
AAATTTGCTGTAATACCAAAACTAACCTCATCAAAGATACAGAAAAAAAGAAATATAGTGA
GCCCTAAAG
GACACATACATTGAATAAATAATTGGAACATGTGGTTATCTTTAGATCCACATCTTAGCTG
TCATTTGTT
CACTCTAAAACTGATGTTCATCTTTCTGTTAATTTCCCTCTGCCTAAAGACTACATGACAG
AAATGACCT
ATCACTACTTATTATTTCTGAAGCCTAACTGCAAGACTGATTTCTGAGAACAAGTAAAGAA
CTGGAATAC
TTATTTTTCATATAAAAATCTAAATGTGTTAATAAATCATTTCATACAAAAGTACATTATTAA
ATAACCA
CATTATTAAAATAATTGCAAGAAAATGGACCATATTTACAATGTTTTGTAAACTTGCTAGT
GTGTGGATA

TGTACCCTACTTGTGAAATACATTTGAAGATATAAAGAGCAGCCAAAATGATGGCAAAAT
GGTAGGCTAA
TATTTTCTATTATTATTGGAGAACATATCATATTTTGGAATCATGCAATTTTGCACACAGT
GAAACCATT
AATTTTCCAAGGTAATTCCTTTAGAATATGGTATTGGCATGCAGTTTCTTACTTATCTAGA
ATATTTGGC
TTATCTGAAAGATATCAATTTAAGATCTCTGGAAGTGTTAGAATTTTTGATCCTTCACAGT
GTCAATATT
TAATGAATCACTAAGCTTTATTTATTAGACGTGTTGAGTGAGTGCTGAGTTCCTTGCTGC
CACTTTTGTT
ACCATTGTCACACACTATGTGTAAACCAGTCCCACCACTTATTACTAATAAAATTTTGACT
GATAATTTA
TATTTGCACTTACAATATATATATCCTGTCCTTATATTTCTCTAGAGTACATTTTCCATCAT
GTTTAAGT
GTATTTCTGCTATTATTTCCTCTCCTGCAGAATACATACAAGTGTATGTGTATAAAGTCAT
ACATGTACA
AGCATGCATATTGAGATTGAATCACATTTCCATACTGTCTGTTATTTTATTGGGTTTTATA
TTGGGTTTC
TTTAGTTTATGTTGTTTTCTCAAAAGCAGCATTTTAAATTACGAATACTGGACTTATTGGA
TTTAATTAT
AAATCCAATTACTACTGGAAACTCATTTTTACATAATATAGTCCTTAAATTATTTAACCCTT
GCTAAGTA
ATTGACATATGTAACAATAACTAGCCTAAAGAAACCCAAAAAAGTATCTCTCCCGAGCTG
AAACTTAAAA

ATTCGTAAGTGTAAGAAAGAATGTGAGAATATATTAAATGCACACTGTACCATTAGATGA

AATCTTACTT

GAGAAATTGCCATAAGCCATATTACAGATCTTACTTTGTTACTGAATCAGATTAATTTCTT

GTTATAATA

ATTTTCATCATAAATTTTCTATTTTTAAAGCCGCTGGTACTAGAAATATTCTTTTAATGCTA

TATCTATG

TACCTACTGACACATTTTTCTCCATAAAAGTACTTTTAAAAATTA

SEQ ID NO:40 Complemento inverso de SEQ ID NO:39

TAATTTTTAAAAGTACTTTTATGGAGAAAAATGTGTCAGTAGGTACATAGATATAGCATTA

AAAGAATATTTCTAGTACCAGCGGCTTTAAAAATAGAAAATTTATGATGAAAATTATTATA

ACAAGAAATTAATCTGATTCAGTAACAAAGTAAGATCTGTAATATGGCTTATGGCAATTTC

TCAAGTAAGATTTCATCTAATGGTACAGTGTGCATTTAATATATTCTCACATTCTTTCTTAC

ACTTACGAATTTTTAAGTTTCAGCTCGGGAGAGATACTTTTTTGGGTTTCTTTAGGCTAGT

TATTGTTACATATGTCAATTACTTAGCAAGGGTTAAATAATTTAAGGACTATATTATGTAAA

AATGAGTTTCCAGTAGTAATTGGATTTATAATTAAATCCAATAAGTCCAGTATTCGTAATT

TAAAATGCTGCTTTTGAGAAAACAACATAAACTAAAGAAACCCAATATAAAACCCAATAAA

ATAACAGACAGTATGGAAATGTGATTCAATCTCAATATGCATGCTTGTACATGTATGACTT

TATACACATACACTTGTATGTATTCTGCAGGAGAGGAAATAATAGCAGAAATACACTTAA

ACATGATGGAAAATGTACTCTAGAGAAATATAAGGACAGGATATATATATTGTAAGTGCA

AATATAAATTATCAGTCAAAATTTTATTAGTAATAAGTGGTGGGACTGGTTTACACATAGT

GTGTGACAATGGTAACAAAAGTGGCAGCAAGGAACTCAGCACTCACTCAACACGTCTAA

TAAATAAAGCTTAGTGATTCATTAAATATTGACACTGTGAAGGATCAAAAATTCTAACACT

TCCAGAGATCTTAAATTGATATCTTTCAGATAAGCCAAATATTCTAGATAAGTAAGAAACT
GCATGCCAATACCATATTCTAAAGGAATTACCTTGGAAAATTAATGGTTTCACTGTGTGC
AAAATTGCATGATTCCAAAATATGATATGTTCTCCAATAATAATAGAAAATATTAGCCTAC
CATTTTGCCATCATTTTGGCTGCTCTTTATATCTTCAAATGTATTTCACAAGTAGGGTACA
TATCCACACACTAGCAAGTTTACAAAACATTGTAAATATGGTCCATTTTCTTGCAATTATT
TTAATAATGTGGTTATTTAATAATGTACTTTTGTATGAAATGATTTATTAACACATTTAGAT
TTTTATATGAAAAATAAGTATTCCAGTTCTTTACTTGTTCTCAGAAATCAGTCTTGCAGTTA
GGCTTCAGAAATAATAAGTAGTGATAGGTCATTTCTGTCATGTAGTCTTTAGGCAGAGGG
AAATTAACAGAAAGATGAACATCAGTTTTAGAGTGAACAAATGACAGCTAAGATGTGGAT
CTAAAGATAACCACATGTTCCAATTATTTATTCAATGTATGTGTCCTTTAGGGCTCACTAT
ATTTCTTTTTTTCTGTATCTTTGATGAGGTTAGTTTTGGTATTACAGCAAATTTTTTTTCTT
CTAACAAATCTGTGCTGTGTTCATATTAACTAAATCTTTAAAAATACGAATCCTGAGCTAG
AGTAAAAACAACAATTTTGACTAAAGAATAAATCCCTTCATTGTTAAACCTAAACAGCTTT
AAAATTCAGCCATGGAACATAAGATAAGACTGGAATTCAAACTTCTGATGTCCATGGCAA
ACCTGAATACTCTCAGCAGAAATAAAACACACATAGTAGATAATACACAATAGTAAAAAG
CATCAGAAATTGATGCACCTGGATTTTGTTAAATACAACAAAGGTCACTCAGTCCTTCAT
GGATAAACCTAGCTGGGAGAATAGCACTGAACAGTGTATTGCATTGAGCAGAAATCCCT
CAGAAAGGCAACACTGGATTCATTTTTAGACAGGCATAGACTTTTCTCCAAAACATTCAA
AGACATAAAAGACACACTGGGAAATACAATATGAATCTATTTTCATAAAAGCAAAAAGTTC
CTGGCCACTTTGGTAACTGAAATATGTCACTTGAGTTTTTAGTTATAGCTGACCCCCAGT
GAAAAATAAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGCATTATGACAAAGTATTCATACACCAGT
GAAGGATTTAAGTAAGGGCTCTGCAACATGGGTCAACACGGATGGTATTTTTGGTTTAA
GAATAGTTTTCTAGTTCCTGTGAAAGTGCATAGGAGTGGGAAACTGCCAGCAGAGCAAG
GATCCTCTCACAGTATTAAGGCCTGTCCACATGGGAATGGTCAGTTGAGAGTCAGCCGG
TGAACACTAGGCAATGATTTCTGCCCCTGGGCACAACCCTCTGGGCTTCTTCAATATGA

CTTTTCTTTTACTCAAACTGTCGCTATTCCTCTTCATCTGCCTCTTCAATTACCTGAATCT
CATCTGCTTGAGGTAAGGAGGAATTCTCCACCTGCAGTTTATTCCCATCAGCTTTACATT
TTTCTTCTTCCTCTACGATTTCCTTCCATATCTTGTGGTTTTCAGTGAGGTGGTGCATTAG
CTGACAAAATATTCGCCGTCTGCTTTTCCTTCTTGGTGGTTTTGGATTTAGATTGTTTTCC
ATTTCTTCATCTTCTGTATCTAATTCTTCACCGTCTTCATCATCACCACTTTCAGTATCATT
ATCCTCTTCTGCTTCTAACCACTGACCTGGTAGCAAACCAGCAGCATCATAGGAGTTACA
CAGGGGACCCACTATGTGGGTGATAAAAGATTCTTGGAGTTTTGCTAGTTGAGGAGAAG
AACGATCCATGAATGGACTGATGGGCAGACCAAGATTTGCTTCTTCATCTCCCTGCTCAT
AAAATTCATTGACAATGCCTTCTGTCCATTTCAAATGCAAGTCTCGAACTTTTGCTGGGC
CATTTATATCTGCCAGTTTGATGCACACCTGGCATACCAAGAGGCGATCATTTTCATTAC
TCCATTCTATGCCATTACTATTTACATCATTTGCCTTGGCATTGAATTCTGCGAGAAAATC
AAAATGCTTTTTAAGATCCGTAGCAAGGATTGCTTCAATGACTAAAAAACGAAAGCGCTT
GAATTCCACATGATCAAGATGAAGAAGGAAGTTGTATTCTGGGCGAGAAAGATATAGATT
CCAAGCTGACGCAGCATGATGATTTTCCAGAACAGATCTGTCATTGTATAAAACTGCCTG
AGGGGCATTTGTAGCCACTAGAAATGCATTTGTCCTCCCTGGGTGATCATAATCATGCAT
GGCAGCTGCCACGTATAGAGCCATCAATTCTAATGCAGGAATGTTTGAAGACAGGCAGC
CATAACTCTCATCAGGATTAGAGCAGCTCTTCGAAGAAATATAAGCAATTCGCCCATGGT
TAATTCTACCATCAGAATCTGTTTCATTTCCTGTTCCACAACCATTGTGGATCTGCTGTAA
GCCAGGAACTGGCCGTGTTGTCAGATACCAAACTGCATGTAGCACATCTGTGGCATGTA
TACGATTGTGATAAGGAATGTCTCGATAGCCATTTTCTAATGCACGAAAATAGTTCATAA
ATTGTTGAGTGGGAATTTTAAATATTTCCAATAAACCAGTGTCTTGAAATAAGGTATACAT
AACCTGACTGAGAATCCTTCCTGATTTCTCTCCCATCTTTTCTACAAGTTCAAAAATTGGA
AAATTCCAGTTGCTCATCTTTTCTATTAATGAGTCATACTCTTCTACTAAAATCAGGTCCA
GTGATACTTCCTGTTCAATATTTGTTTGCTGTTCACTCTGTGCCTCTTCTGTTAGCCACTT
ATCACCTTCCTGAAATAATTTTCTGCTGTCTTTCTTCTCTGTTTCCTCTTCTTGTTGAGTTT

CCATAAGTTTGAATGATTCTTTCGAGAAAATGTTTTCTTCTTCACCTGATTTTCCACTGCA

GCAATCTGTACCATCTGATTCAGATGTTGAAACATATTTCAGCATTTGATGTCCACAGCT

GTTACACAGATTGCTATCAGAATTTCTAAGTTGCTGATAAAAATCTGGAGTATTAGGTGC

ATTGCCCAGAGATCTCTGCAAGATAACGCTTGGCTTATTAAGAAAATCAGCAGTATCAGG

AAATTCTATGGGTGATCGATTAGTTAGAGAGCCAGTAGACACTGGTCCATGGTTGGAAG

AATTCACAGGACTCAGACTGGACAAAACACCAGCTCTTCTGAGACCTACATGGTGAGTC

AGTGATACAGAAGATGACCTTTGCTTCGGGATAGTCAGTAGATTTGAATTAAAAGGCCCA

TTTAGATAGCATCCTTGACTTGAAATGCCAAATTCTTGGTGAGGTCTTTTGCCATTATTAC

GATCCCACCTTGAAGACTGTTCAACAGGTAGCAATCCTGAAGTTCCTGAGCTTCTCCTC

AGCTGTGGAGTTGGCAAACTATTCCTATTTAGTCCCTTGTTAAGTTTTCTATCCCCTTTCT

CAGCTGGGTCCTCTATTTCAGAACAGGGGTAAAATCCAGGAAATGGTGTGAGAGGATTA

ATCTTTGGCCTACAGGAACCTGAGAAAGCACCCATTAAGCTACTAATACTCCGTAGAGA

GGAAATGACTTGTGGTGGAAGGCTTGGATCAGTCAGAAGATCTGACACCATATTGCGAG

CCTCATTTAGCACTGAAAGATCAACTCCATTTCCACCTCCAGAATTTTGATAATGAGGCT

TATACCATTGTTTTAAGTCCCAATCCCAAAGAATCATCTGTTCTCTGGAAATACAAGGCA

ACGACGGTCTCCTGAATATTTTGCAACTGCCATAGTAACTGGCTGCAGTTTCTCCTAACG

ACACGCAGCTGGACCTCCTCCGGGGTCGGATCACAGGCACTTTTTCTTCGGCGGCACT

GGACAGTCGAGGATGAAGAGGCGCTTCCCTGATTTGAAAGAAGTGATCCAACCCCAGG

GCCAGCAGGCAGCCAGCGCCCCCCACCAGGCCGGAGAGCAGCGGCCTGAGGGCGGA

GGGCAGCGACCCGAGGCTGGTGAAGGAGACCCACCAGACGAAGCTGGCCAGGAGCAG

CACCAGAACGCAGTGCCGGAGCCGCAGCGGGTGCGCGAGCGTCAGCAGCAGCCCTAC

GCAGCTCAGCACCAGCAGCAACCTGCCCGCTGCCGCCTCCGGGGGCGTGTGCGGGGC

CGCGGACCCTGCGTCGCCATCCCCCCAAGGCCAAGACCACCACTGCCACACCAAGAAG

TCCCCCAGGTAACAGCAGGCGGGCAGCGCCAGCAGCCACCAGGAGCCGCAGCTCCGG

CCCGGGCCGGGTCCCCGCTTGGTCCGGGTGAGGAAGCAGGTGAGGAAGAAGAAGGCA

CAGGCGATGCTGAAGAGGGGGCTCAAGCTGTGCGAACACACGCTCAGCAGCGTCCGC

AGCCAGGCGGCCCCGGCAGCCCAGCTCTCGGGTTCCGCGCCCAGCAGCAGGGCGAG

GACAAAGGCAGCCAGGGCGCCCAGCGAGAGGCGCGCCCGGCAGAAGGGGGAGCAGC

GCCGCGGCTGCTGGGGAGAGGCCGGCGGCGGCCGCAGCTCCACGTTGCAGAAGCGG

CAGAGGTGGAAGAAGAAGCCGCGCGGAGGGTCCTGCCGCAAGGGGCTCACGCAGCTC

TTCACGTAGCCGTTCCTCAGACTCTCGGGGGGCGAGCCGGCCCCATCCGGCGGCTGC

AGGGACCGCATGGCTTTGGCGTCTCGCTCGTCCCTCCTCATGGCTGGGGCCGGGGGT

GGCCACGGGACTCAGCACACCCCGCTCGTACCGTAGCGGCCGCTCGCGCTCCCAGAC

CCCAACCCCCGCGTTCGGGGCGCCCCCTGGTTCGCAACCCGTCAGGGCTGCGCCGGC

CGCCACGGCCCGGGGTCCCCACCGCGCGGACTGAGGAGCGGCGGAGTCCGGGACAT

GCTGGCTGAGGAGAGGGGCGGAAGGGGCTTCTCTCCAGGACCAGTTTAGCTGCCGCC

TCCTTTTCCCTCGGGCACCTCTCGGGACT

SEQ ID NO:41

>NM_001363569,2 fosfodiesterasa 3B (PDE3B) Homo sapiens, variante de transcripción 3, ARNm

AGTCCCGAGAGGTGCCCGAGGGAAAAGGAGGCGGCAGCTAAACTGGTCCTGGAGAGA

AGCCCCTTCCGCC

CCTCTCCTCAGCCAGCATGTCCCGGACTCCGCCGCTCCTCAGTCCGCGCGGTGGGGA

CCCCGGGCCGTGG

CGGCCGGCGCAGCCCTGACGGGTTGCGAACCAGGGGGCGCCCCGAACGCGGGGGTT

GGGGTCTGGGAGCG

CGAGCGGCCGCTACGGTACGAGCGGGGTGTGCTGAGTCCCGTGGCCACCCCCGGCCC

CAGCCATGAGGAG

GGACGAGCGAGACGCCAAAGCCATGCGGTCCCTGCAGCCGCCGGATGGGGCCGGCTC
GCCCCCCGAGAGT
CTGAGGAACGGCTACGTGAAGAGCTGCGTGAGCCCCTTGCGGCAGGACCCTCCGCGC
GGCTTCTTCTTCC
ACCTCTGCCGCTTCTGCAACGTGGAGCTGCGGCCGCCGCCGGCCTCTCCCCAGCAGC
CGCGGCGCTGCTC
CCCCTTCTGCCGGGCGCGCCTCTCGCTGGGCGCCCTGGCTGCCTTTGTCCTCGCCCTG
CTGCTGGGCGCG
GAACCCGAGAGCTGGGCTGCCGGGGCCGCCTGGCTGCGGACGCTGCTGAGCGTGTGT
TCGCACAGCTTGA
GCCCCCTCTTCAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCTGCTTCCTCACCCGGACC
AAGCGGGGACC
CGGCCCGGGCCGGAGCTGCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCCCGCCTGCTGTTA
CCTGGGGGACTTC
TTGGTGTGGCAGTGGTGGTCTTGGCCTTGGGGGGATGGCGACGCAGGGTCCGCGGCC
CCGCACACGCCCC
CGGAGGCGGCAGCGGGCAGGTTGCTGCTGGTGCTGAGCTGCGTAGGGCTGCTGCTGA
CGCTCGCGCACCC
GCTGCGGCTCCGGCACTGCGTTCTGGTGCTGCTCCTGGCCAGCTTCGTCTGGTGGGTC
TCCTTCACCAGC
CTCGGGTCGCTGCCCTCCGCCCTCAGGCCGCTGCTCTCCGGCCTGGTGGGGGGCGCT
GGCTGCCTGCTGG
CCCTGGGGTTGGATCACTTCTTTCAAATCAGGGAAGCGCCTCTTCATCCTCGACTGTCC
AGTGCCGCCGA

AGAAAAAGTGCCTGTGATCCGACCCCGGAGGAGGTCCAGCTGCGTGTCGTTAGGAGAA
ACTGCAGCCAGT
TACTATGGCAGTTGCAAAATATTCAGGAGACCGTCGTTGCCTTGTATTTCCAGAGAACAG
ATGATTCTTT
GGGATTGGGACTTAAAACAATGGTATAAGCCTCATTATCAAAATTCTGGAGGTGGAAATG
GAGTTGATCT
TTCAGTGCTAAATGAGGCTCGCAATATGGTGTCAGATCTTCTGACTGATCCAAGCCTTCC
ACCACAAGGA
CTAAATAGGAATAGTTTGCCAACTCCACAGCTGAGGAGAAGCTCAGGAACTTCAGGATT
GCTACCTGTTG
AACAGTCTTCAAGGTGGGATCGTAATAATGGCAAAAGACCTCACCAAGAATTTGGCATTT
CAAGTCAAGG
ATGCTATCTAAATGGGCCTTTTAATTCAAATCTACTGACTATCCCGAAGCAAAGGTCATC
TTCTGTATCA
CTGACTCACCATGTAGGTCTCAGAAGAGCTGGTGTTTTGTCCAGTCTGAGTCCTGTGAA
TTCTTCCAACC
ATGGACCAGTGTCTACTGGCTCTCTAACTAATCGATCACCCATAGAATTTCCTGATACTG
CTGATTTTCT
TAATAAGCCAAGCGTTATCTTGCAGAGATCTCTGGGCAATGCACCTAATACTCCAGATTT
TTATCAGCAA
CTTAGAAATTCTGATAGCAATCTGTGTAACAGCTGTGGACATCAAATGCTGAAATATGTT
TCAACATCTG
AATCAGATGGTACAGATTGCTGCAGTGGAAAATCAGGTGAAGAAGAAAACATTTTCTCG
AAAGAATCATT

CAAACTTATGGAAACTCAACAAGAAGAGGAAACAGAGAAGAAAGACAGCAGAAAATTAT
TTCAGGAAGGT
GATAAGTGGCTAACAGAAGAGGCACAGAGTGAACAGCAAACAAATATTGAACAGGAAGT
ATCACTGGACC
TGATTTTAGTAGAAGAGTATGACTCATTAATAGAAAAGATGAGCAACTGGAATTTTCCAAT
TTTTGAACT
TGTAGAAAAGATGGGAGAGAAATCAGGAAGGATTCTCAGTCAGGTTATGTATACCTTATT
TCAAGACACT
GGTTTATTGGAAATATTTAAAATTCCCACTCAACAATTTATGAACTATTTTCGTGCATTAG
AAAATGGCT
ATCGAGACATTCCTTATCACAATCGTATACATGCCACAGATGTGCTACATGCAGTTTGGT
ATCTGACAAC
ACGGCCAGTTCCTGGCTTACAGCAGATCCACAATGGTTGTGGAACAGGAAATGAAACAG
ATTCTGATGGT
AGAATTAACCATGGGCGAATTGCTTATATTTCTTCGAAGAGCTGCTCTAATCCTGATGAG
AGTTATGGCT
GCCTGTCTTCAAACATTCCTGCATTAGAATTGATGGCTCTATACGTGGCAGCTGCCATG
CATGATTATGA
TCACCCAGGGAGGACAAATGCATTTCTAGTGGCTACAAATGCCCCTCAGGCAGTTTTAT
ACAATGACAGA
TCTGTTCTGGAAAATCATCATGCTGCGTCAGCTTGGAATCTATATCTTTCTCGCCCAGAA
TACAACTTCC
TTCTTCATCTTGATCATGTGGAATTCAAGCGCTTTCGTTTTTTAGTCATTGAAGCAATCCT
TGCTACGGA

TCTTAAAAAGCATTTTGATTTTCTCGCAGAATTCAATGCCAAGGCAAATGATGTAAATAGT
AATGGCATA
GAATGGAGTAATGAAAATGATCGCCTCTTGGTATGCCAGGTGTGCATCAAACTGGCAGA
TATAAATGGCC
CAGCAAAAGTTCGAGACTTGCATTTGAAATGGACAGAAGGCATTGTCAATGAATTTTATG
AGCAGGGAGA
TGAAGAAGCAAATCTTGGTCTGCCCATCAGTCCATTCATGGATCGTTCTTCTCCTCAACT
AGCAAAACTC
CAAGAATCTTTTATCACCCACATAGTGGGTCCCCTGTGTAACTCCTATGATGCTGCTGGT
TTGCTACCAG
GTCAGTGGTTAGAAGCAGAAGAGGATAATGATACTGAAAGTGGTGATGATGAAGACGGT
GAAGAATTAGA
TACAGAAGATGAAGAAATGGAAAACAATCTAAATCCAAAACCACCAAGAAGGAAAAGCA
GACGGCGAATA
TTTTGTCAGCTAATGCACCACCTCACTGAAAACCACAAGATATGGAAGGAAATCGTAGA
GGAAGAAGAAA
AATGTAAAGCTGATGGGAATAAACTGCAGGTGGAGAATTCCTCCTTACCTCAAGCAGAT
GAGATTCAGGT
AATTGAAGAGGCAGATGAAGAGGAATAGCGACAGTTTGAGTAAAAGAAAAGTCATATTG
AAGAAGCCCAG
AGGGTTGTGCCCAGGGGCAGAAATCATTGCCTAGTGTTCACCGGCTGACTCTCAACTGA
CCATTCCCATG
TGGACAGGCCTTAATACTGTGAGAGGATCCTTGCTCTGCTGGCAGTTTCCCACTCCTAT
GCACTTTCACA

GGAACTAGAAAACTATTCTTAAACCAAAAATACCATCCGTGTTGACCCATGTTGCAGAGC
CCTTACTTAA
ATCCTTCACTGGTGTATGAATACTTTGTCATAATGCTGCTTTGCTGGGTAGTGAGCTCTT
ATTTTTCACT
GGGGGTCAGCTATAACTAAAAACTCAAGTGACATATTTCAGTTACCAAAGTGGCCAGGA
ACTTTTTGCTT
TTATGAAAATAGATTCATATTGTATTTCCCAGTGTGTCTTTTATGTCTTTGAATGTTTTGGA
GAAAAGTC
TATGCCTGTCTAAAAATGAATCCAGTGTTGCCTTTCTGAGGGATTTCTGCTCAATGCAAT
ACACTGTTCA
GTGCTATTCTCCCAGCTAGGTTTATCCATGAAGGACTGAGTGACCTTTGTTGTATTTAAC
AAAATCCAGG
TGCATCAATTTCTGATGCTTTTTACTATTGTGTATTATCTACTATGTGTGTTTTATTTCTGC
TGAGAGTA
TTCAGGTTTGCCATGGACATCAGAAGTTTGAATTCCAGTCTTATCTTATGTTCCATGGCT
GAATTTTAAA
GCTGTTTAGGTTTAACAATGAAGGGATTTATTCTTTAGTCAAAATTGTTGTTTTTACTCTA
GCTCAGGAT
TCGTATTTTTAAAGATTTAGTTAATATGAACACAGCACAGATTTGTTAGAAGAAAAAAAAT
TTGCTGTAA
TACCAAAACTAACCTCATCAAAGATACAGAAAAAAAGAAATATAGTGAGCCCTAAAGGAC
ACATACATTG
AATAAATAATTGGAACATGTGGTTATCTTTAGATCCACATCTTAGCTGTCATTTGTTCACT
CTAAAACTG

ATGTTCATCTTTCTGTTAATTTCCCTCTGCCTAAAGACTACATGACAGAAATGACCTATCA
CTACTTATT
ATTTCTGAAGCCTAACTGCAAGACTGATTTCTGAGAACAAGTAAAGAACTGGAATACTTA
TTTTTCATAT
AAAAATCTAAATGTGTTAATAAATCATTTCATACAAAAGTACATTATTAAATAACCACATTA
TTAAAATA
ATTGCAAGAAAATGGACCATATTTACAATGTTTTGTAAACTTGCTAGTGTGTGGATATGTA
CCCTACTTG
TGAAATACATTTGAAGATATAAAGAGCAGCCAAAATGATGGCAAAATGGTAGGCTAATAT
TTTCTATTAT
TATTGGAGAACATATCATATTTTGGAATCATGCAATTTTGCACACAGTGAAACCATTAATT
TTCCAAGGT
AATTCCTTTAGAATATGGTATTGGCATGCAGTTTCTTACTTATCTAGAATATTTGGCTTAT
CTGAAAGAT
ATCAATTTAAGATCTCTGGAAGTGTTAGAATTTTTGATCCTTCACAGTGTCAATATTTAAT
GAATCACTA
AGCTTTATTTATTAGACGTGTTGAGTGAGTGCTGAGTTCCTTGCTGCCACTTTTGTTACC
ATTGTCACAC
ACTATGTGTAAACCAGTCCCACCACTTATTACTAATAAAATTTTGACTGATAATTTATATTT
GCACTTAC
AATATATATATCCTGTCCTTATATTTCTCTAGAGTACATTTTCCATCATGTTTAAGTGTATT
TCTGCTAT
TATTTCCTCTCCTGCAGAATACATACAAGTGTATGTGTATAAAGTCATACATGTACAAGCA
TGCATATTG

AGATTGAATCACATTTCCATACTGTCTGTTATTTTATTGGGTTTTATATTGGGTTTCTTTAG
TTTATGTT
GTTTTCTCAAAAGCAGCATTTTAAATTACGAATACTGGACTTATTGGATTTAATTATAAAT
CCAATTACT
ACTGGAAACTCATTTTTACATAATATAGTCCTTAAATTATTTAACCCTTGCTAAGTAATTGA
CATATGTA
ACAATAACTAGCCTAAAGAAACCCAAAAAAGTATCTCTCCCGAGCTGAAACTTAAAAATT
CGTAAGTGTA
AGAAAGAATGTGAGAATATATTAAATGCACACTGTACCATTAGATGAAATCTTACTTGAG
AAATTGCCAT
AAGCCATATTACAGATCTTACTTTGTTACTGAATCAGATTAATTTCTTGTTATAATAATTTT
CATCATAA
ATTTTCTATTTTTAAAGCCGCTGGTACTAGAAATATTCTTTTAATGCTATATCTATGTACCT
ACTGACAC
ATTTTTCTCCATAAAAGTACTTTTAAAAATTA

SEQ ID NO:42 Complemento inverso de SEQ ID NO:41

TAATTTTTAAAAGTACTTTTATGGAGAAAAATGTGTCAGTAGGTACATAGATATAGCATTA
AAAGAATATTTCTAGTACCAGCGGCTTTAAAAATAGAAAATTTATGATGAAAATTATTATA
ACAAGAAATTAATCTGATTCAGTAACAAAGTAAGATCTGTAATATGGCTTATGGCAATTTC
TCAAGTAAGATTTCATCTAATGGTACAGTGTGCATTTAATATATTCTCACATTCTTTCTTAC
ACTTACGAATTTTTAAGTTTCAGCTCGGGAGAGATACTTTTTTGGGTTTCTTTAGGCTAGT
TATTGTTACATATGTCAATTACTTAGCAAGGGTTAAATAATTTAAGGACTATATTATGTAAA

AATGAGTTTCCAGTAGTAATTGGATTTATAATTAAATCCAATAAGTCCAGTATTCGTAATT

TAAAATGCTGCTTTTGAGAAAACAACATAAACTAAAGAAACCCAATATAAAACCCAATAAA

ATAACAGACAGTATGGAAATGTGATTCAATCTCAATATGCATGCTTGTACATGTATGACTT

TATACACATACACTTGTATGTATTCTGCAGGAGAGGAAATAATAGCAGAAATACACTTAA

ACATGATGGAAAATGTACTCTAGAGAAATATAAGGACAGGATATATATATTGTAAGTGCA

AATATAAATTATCAGTCAAAATTTTATTAGTAATAAGTGGTGGGACTGGTTTACACATAGT

GTGTGACAATGGTAACAAAAGTGGCAGCAAGGAACTCAGCACTCACTCAACACGTCTAA

TAAATAAAGCTTAGTGATTCATTAAATATTGACACTGTGAAGGATCAAAAATTCTAACACT

TCCAGAGATCTTAAATTGATATCTTTCAGATAAGCCAAATATTCTAGATAAGTAAGAAACT

GCATGCCAATACCATATTCTAAAGGAATTACCTTGGAAAATTAATGGTTTCACTGTGTGC

AAAATTGCATGATTCCAAAATATGATATGTTCTCCAATAATAATAGAAAATATTAGCCTAC

CATTTTGCCATCATTTTGGCTGCTCTTTATATCTTCAAATGTATTTCACAAGTAGGGTACA

TATCCACACACTAGCAAGTTTACAAAACATTGTAAATATGGTCCATTTTCTTGCAATTATT

TTAATAATGTGGTTATTTAATAATGTACTTTTGTATGAAATGATTTATTAACACATTTAGAT

TTTTATATGAAAAATAAGTATTCCAGTTCTTTACTTGTTCTCAGAAATCAGTCTTGCAGTTA

GGCTTCAGAAATAATAAGTAGTGATAGGTCATTTCTGTCATGTAGTCTTTAGGCAGAGGG

AAATTAACAGAAAGATGAACATCAGTTTTAGAGTGAACAAATGACAGCTAAGATGTGGAT

CTAAAGATAACCACATGTTCCAATTATTTATTCAATGTATGTGTCCTTTAGGGCTCACTAT

ATTTCTTTTTTTCTGTATCTTTGATGAGGTTAGTTTTGGTATTACAGCAAATTTTTTTTCTT

CTAACAAATCTGTGCTGTGTTCATATTAACTAAATCTTTAAAAATACGAATCCTGAGCTAG

AGTAAAAACAACAATTTTGACTAAAGAATAAATCCCTTCATTGTTAAACCTAAACAGCTTT

AAAATTCAGCCATGGAACATAAGATAAGACTGGAATTCAAACTTCTGATGTCCATGGCAA

ACCTGAATACTCTCAGCAGAAATAAAACACACATAGTAGATAATACACAATAGTAAAAAG

CATCAGAAATTGATGCACCTGGATTTTGTTAAATACAACAAAGGTCACTCAGTCCTTCAT

GGATAAACCTAGCTGGGAGAATAGCACTGAACAGTGTATTGCATTGAGCAGAAATCCCT

CAGAAAGGCAACACTGGATTCATTTTTAGACAGGCATAGACTTTTCTCCAAAACATTCAA

AGACATAAAAGACACACTGGGAAATACAATATGAATCTATTTTCATAAAAGCAAAAAGTTC

CTGGCCACTTTGGTAACTGAAATATGTCACTTGAGTTTTTAGTTATAGCTGACCCCCAGT

GAAAAATAAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGCATTATGACAAAGTATTCATACACCAGT

GAAGGATTTAAGTAAGGGCTCTGCAACATGGGTCAACACGGATGGTATTTTTGGTTTAA

GAATAGTTTTCTAGTTCCTGTGAAAGTGCATAGGAGTGGGAAACTGCCAGCAGAGCAAG

GATCCTCTCACAGTATTAAGGCCTGTCCACATGGGAATGGTCAGTTGAGAGTCAGCCGG

TGAACACTAGGCAATGATTTCTGCCCCTGGGCACAACCCTCTGGGCTTCTTCAATATGA

CTTTTCTTTTACTCAAACTGTCGCTATTCCTCTTCATCTGCCTCTTCAATTACCTGAATCT

CATCTGCTTGAGGTAAGGAGGAATTCTCCACCTGCAGTTTATTCCCATCAGCTTTACATT

TTTCTTCTTCCTCTACGATTTCCTTCCATATCTTGTGGTTTTCAGTGAGGTGGTGCATTAG

CTGACAAAATATTCGCCGTCTGCTTTTCCTTCTTGGTGGTTTTGGATTTAGATTGTTTTCC

ATTTCTTCATCTTCTGTATCTAATTCTTCACCGTCTTCATCATCACCACTTTCAGTATCATT

ATCCTCTTCTGCTTCTAACCACTGACCTGGTAGCAAACCAGCAGCATCATAGGAGTTACA

CAGGGGACCCACTATGTGGGTGATAAAAGATTCTTGGAGTTTTGCTAGTTGAGGAGAAG

AACGATCCATGAATGGACTGATGGGCAGACCAAGATTTGCTTCTTCATCTCCCTGCTCAT

AAAATTCATTGACAATGCCTTCTGTCCATTTCAAATGCAAGTCTCGAACTTTTGCTGGGC

CATTTATATCTGCCAGTTTGATGCACACCTGGCATACCAAGAGGCGATCATTTTCATTAC

TCCATTCTATGCCATTACTATTTACATCATTTGCCTTGGCATTGAATTCTGCGAGAAAATC

AAAATGCTTTTTAAGATCCGTAGCAAGGATTGCTTCAATGACTAAAAAACGAAAGCGCTT

GAATTCCACATGATCAAGATGAAGAAGGAAGTTGTATTCTGGGCGAGAAAGATATAGATT

CCAAGCTGACGCAGCATGATGATTTTCCAGAACAGATCTGTCATTGTATAAAACTGCCTG

AGGGGCATTTGTAGCCACTAGAAATGCATTTGTCCTCCCTGGGTGATCATAATCATGCAT

GGCAGCTGCCACGTATAGAGCCATCAATTCTAATGCAGGAATGTTTGAAGACAGGCAGC

CATAACTCTCATCAGGATTAGAGCAGCTCTTCGAAGAAATATAAGCAATTCGCCCATGGT

TAATTCTACCATCAGAATCTGTTTCATTTCCTGTTCCACAACCATTGTGGATCTGCTGTAA

GCCAGGAACTGGCCGTGTTGTCAGATACCAAACTGCATGTAGCACATCTGTGGCATGTA

TACGATTGTGATAAGGAATGTCTCGATAGCCATTTTCTAATGCACGAAAATAGTTCATAA

ATTGTTGAGTGGGAATTTTAAATATTTCCAATAAACCAGTGTCTTGAAATAAGGTATACAT

AACCTGACTGAGAATCCTTCCTGATTTCTCTCCCATCTTTTCTACAAGTTCAAAAATTGGA

AAATTCCAGTTGCTCATCTTTTCTATTAATGAGTCATACTCTTCTACTAAAATCAGGTCCA

GTGATACTTCCTGTTCAATATTTGTTTGCTGTTCACTCTGTGCCTCTTCTGTTAGCCACTT

ATCACCTTCCTGAAATAATTTTCTGCTGTCTTTCTTCTCTGTTTCCTCTTCTTGTTGAGTTT

CCATAAGTTTGAATGATTCTTTCGAGAAAATGTTTTCTTCTTCACCTGATTTTCCACTGCA

GCAATCTGTACCATCTGATTCAGATGTTGAAACATATTTCAGCATTTGATGTCCACAGCT

GTTACACAGATTGCTATCAGAATTTCTAAGTTGCTGATAAAAATCTGGAGTATTAGGTGC

ATTGCCCAGAGATCTCTGCAAGATAACGCTTGGCTTATTAAGAAAATCAGCAGTATCAGG

AAATTCTATGGGTGATCGATTAGTTAGAGAGCCAGTAGACACTGGTCCATGGTTGGAAG

AATTCACAGGACTCAGACTGGACAAAACACCAGCTCTTCTGAGACCTACATGGTGAGTC

AGTGATACAGAAGATGACCTTTGCTTCGGGATAGTCAGTAGATTTGAATTAAAAGGCCCA

TTTAGATAGCATCCTTGACTTGAAATGCCAAATTCTTGGTGAGGTCTTTTGCCATTATTAC

GATCCCACCTTGAAGACTGTTCAACAGGTAGCAATCCTGAAGTTCCTGAGCTTCTCCTC

AGCTGTGGAGTTGGCAAACTATTCCTATTTAGTCCTTGTGGTGGAAGGCTTGGATCAGT

CAGAAGATCTGACACCATATTGCGAGCCTCATTTAGCACTGAAAGATCAACTCCATTTCC

ACCTCCAGAATTTTGATAATGAGGCTTATACCATTGTTTTAAGTCCCAATCCCAAAGAATC

ATCTGTTCTCTGGAAATACAAGGCAACGACGGTCTCCTGAATATTTTGCAACTGCCATAG

TAACTGGCTGCAGTTTCTCCTAACGACACGCAGCTGGACCTCCTCCGGGGTCGGATCA

CAGGCACTTTTTCTTCGGCGGCACTGGACAGTCGAGGATGAAGAGGCGCTTCCCTGAT

TTGAAAGAAGTGATCCAACCCCAGGGCCAGCAGGCAGCCAGCGCCCCCCACCAGGCC

GGAGAGCAGCGGCCTGAGGGCGGAGGGCAGCGACCCGAGGCTGGTGAAGGAGACCC

ACCAGACGAAGCTGGCCAGGAGCAGCACCAGAACGCAGTGCCGGAGCCGCAGCGGGT
GCGCGAGCGTCAGCAGCAGCCCTACGCAGCTCAGCACCAGCAGCAACCTGCCCGCTG
CCGCCTCCGGGGGCGTGTGCGGGGCCGCGGACCCTGCGTCGCCATCCCCCCAAGGC
CAAGACCACCACTGCCACACCAAGAAGTCCCCCAGGTAACAGCAGGCGGGCAGCGCC
AGCAGCCACCAGGAGCCGCAGCTCCGGCCCGGGCCGGGTCCCCGCTTGGTCCGGGT
GAGGAAGCAGGTGAGGAAGAAGAAGGCACAGGCGATGCTGAAGAGGGGGCTCAAGCT
GTGCGAACACACGCTCAGCAGCGTCCGCAGCCAGGCGGCCCCGGCAGCCCAGCTCTC
GGGTTCCGCGCCCAGCAGCAGGGCGAGGACAAAGGCAGCCAGGGCGCCCAGCGAGA
GGCGCGCCCGGCAGAAGGGGGAGCAGCGCCGCGGCTGCTGGGGAGAGGCCGGCGG
CGGCCGCAGCTCCACGTTGCAGAAGCGGCAGAGGTGGAAGAAGAAGCCGCGCGGAGG
GTCCTGCCGCAAGGGGCTCACGCAGCTCTTCACGTAGCCGTTCCTCAGACTCTCGGGG
GGCGAGCCGGCCCCATCCGGCGGCTGCAGGGACCGCATGGCTTTGGCGTCTCGCTCG
TCCCTCCTCATGGCTGGGGCCGGGGGTGGCCACGGGACTCAGCACACCCCGCTCGTA
CCGTAGCGGCCGCTCGCGCTCCCAGACCCCAACCCCCGCGTTCGGGGCGCCCCCTGG
TTCGCAACCCGTCAGGGCTGCGCCGGCCGCCACGGCCCGGGGTCCCCACCGCGCGG
ACTGAGGAGCGGCGGAGTCCGGGACATGCTGGCTGAGGAGAGGGGCGGAAGGGGCT
TCTCTCCAGGACCAGTTTAGCTGCCGCCTCCTTTTCCCTCGGGCACCTCTCGGGACT

SEQ ID NO:43

>NM_011055,2 fosfodiesterasa 3B Mus musculus, cGMP-inhibido (Pde3b), ARNm

AACTGTTGCAGCGCGCGGGAGCTGGGAGGCGACGCCGCCGTCTCCCGTCCCGAGCCG
CGCTTGAGGGAAA
AGGGAAGAGGCGTCCGCGGCGGTCCCGGGACACCAAGAAGCCCTTCTCGCCGCTCTC
AGTGGCCGGCATG

AGGCGGACGCCGCCGCCCCTCAGCCCGCGCGCCGGGGATCCCGGCCGGTGGCGGCG
GCGGGCGCAGCCGT
GACCGCTCTGCGAAGCTCGGGGCGCCCAGAACGCGGAGGGCGGCGCGGGGTCGGCA
AGCGCCAGCGGCCC
CCCGGCGGCCCGGGGCCATGAGGAAAGACGAGCGCGAGCGGGACGCGCCAGCCATG
AGGTCCCCGCCGCC
GCCGCCAGCCTCGGCCGCCTCGCCCCCCGAGAGCCTGCGCAACGGCTACGTGAAGAG
CTGCGTGAGCCCG
CTGCGGCAGGACCCTCCGCGCAGCTTCTTCTTCCACCTCTGCCGCTTCTGCAACGTGG
AGCCGCCGGCGG
CCTCGCTCCGCGCCGGGGCACGCCTCTCGCTCGGCGTCCTGGCCGCCTTTGTCCTGG
CCGCGCTGCTGGG
CGCGAGGCCCGAGCGCTGGGCGGCCGCGGCAGCCGGGCTCCGGACGCTGCTGAGCG
CCTGCTCGCTCAGC
CTCAGCCCGCTCTTCAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCTGTTTCCTGACGCG
CGCGCAGCGCG
GCCCGGGCCGCGGCGCCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCCCGCCTGCTGCTAC
CTGGGCGACTTCGC
GGCGTGGCAGTGGTGGTCGTGGCTGCGTGGGGAGCCGGCGGCGGCGGGCCGGCTCT
GCCTGGTGCTGAGC
TGCGTGGGGCTGCTGACGCTCGCGCCCCGCGTGAGGCTGCGGCACGGCGTCCTGGTG
CTGCTCTTCGCCG
GCCTGGTGTGGTGGGTGTCCTTCTCCGGCCTCGGGGCTCTGCCGCCCGCGCTCAGGC
CTCTGCTGTCGTG

CCTGGTCGGGGGCGCGGGATGCCTGCTAGCCCTGGGCTTGGACCACTTCTTTCACGTC

CGGGGAGCCTCC

CCTCCGCCGCGCTCGGCGAGTACCGCGGAGGAAAAAGTGCCTGTGATCAGACCCCGG

AGGAGGTCCAGCT

GCGTGTCGCTGGGAGAAAGCGCAGCCGGTTACTATGGCAGTGGCAAGATGTTCAGGAG

ACCGTCGTTGCC

TTGTATTTCCCGAGAACAGATGATCCTCTGGGACTGGGACTTGAAGCAGTGGTGTAAAC

CTCATTACCAG

AATTCTGGAGGTGGAAATGGAGTTGATCTTTCAGTGCTAAATGAAGCTCGCAATATGGT

GTCAGACCTGC

TGATTGACCCAAGCCTTCCCCCACAAGTCATTTCTTCTCTGCGGAGTATCAGTAGCTTGA

TGGGTGCTTT

CTCAGGTTCCTGTAGGCCAAAGATTAATTCTTTTACACCATTTCCTGGATTTTATCCCTGC

TCTGAAGTA

GAAGATCCAGTTGAGAAAGGAGATCGAAAACTTCACAAGGGATTGAGTGGCAGAACCA

GTTTCCCAACTC

CACAGCTGAGGAGGAGCTCTGGAGCCTCATCGTTGCTGACTAATGAGCACTGTTCAAG

GTGGGATCGCAG

CAGTGGTAAGAGGTCTTACCAAGAACTCAGTGTTTCAAGTCATGGATGCCACCTAAATG

GGCCTTTTAGT

TCAAATCTTTTTACAATTCCAAAGCAGAGGTCATCGTCTGTGTCACTGACGCACCATGCA

GGTCTGAGAA

GAGCTGGTGCTTTGCCCAGCCACAGTCTTCTGAATTCTTCAAGCCATGTACCAGTGTCT

GCTGGCTCTCT

AACTAATCGATCACCCATAGGATTTCCTGATACCACTGATTTTCTTACTAAGCCAAATATT
ATTTTACAT
AGATCACTGGGCAGTGTATCAAGTGCAGCAGATTTCCATCAGTACCTTAGGAACTCTGA
CAGCAATCTGT
GTAGCAGCTGTGGACACCAAATACTCAAATATGTTTCAACATGTGAACCCGATGGTACA
GACCACCCCAG
TGAAAAATCAGGTGAAGAAGACAGCAGTGTTTTCTCAAAAGAACCATTGAACATTGTGGA
AACCCAAGAA
GAAGAGACCATGAAGAAAGCCTGCAGGGAGTTATTTTTGGAAGGTGATAGTCACCTGAT
GGAAGAGGCAC
AGCAACCAAATATCGATCAGGAAGTGTCACTGGATCCAATGTTAGTAGAAGATTATGATT
CATTAATAGA
AAAGATGAACAACTGGAATTTTCAGATTTTTGAGCTTGTAGAAAAGATGGGAGAAAAATC
AGGAAGGATT
CTCAGTCAGGTTATGTATACTTTATTTCAAGATACTGGTTTATTGGAAACATTTAAAATTC
CCACTCAAG
AATTTATGAATTATTTTCGTGCCTTAGAAAATGGCTACCGGGACATTCCATATCACAATC
GTGTGCATGC
CACAGATGTCCTACATGCTGTTTGGTATTTGACAACCCGACCAATTCCTGGCTTACCTCA
GATCCATAAT
AACCATGAAACGGAAACCAAAGCAGATTCAGATGGTAGACTTGGTTCTGGACAGATTGC
TTACATTTCTT
CGAAGAGTTGCTGTATTCCAGATATGAGTTATGGCTGCCTATCTTCAAACATCCCTGCAT
TAGAATTGAT

GGCTTTGTATGTGGCAGCTGCCATGCACGATTACGATCACCCAGGAAGAACAAATGCGT

TTCTAGTGGCT

ACAAATGCACCTCAGGCAGTTTTATACAATGACAGATCTGTTCTAGAGAATCATCATGCT

GCATCAGCTT

GGAATCTGTATCTTTCTCGCCCAGAGTACAACTTCCTCCTTAACCTTGATCACATGGAAT

TCAAGCGGTT

TCGATTTTTAGTTATAGAAGCAATCCTTGCTACAGATCTCAAAAAACATTTTGATTTCCTT

GCAGAATTC

AATGCCAAGGCCAATGATGTAAATAGTAACGGTATAGAATGGAGCAGTGAAAACGATCG

CCTCTTGGTCT

GCCAGGTGTGCATCAAATTAGCAGATATCAATGGCCCAGCAAAAGATCGGGACCTACAT

TTGAGATGGAC

AGAAGGCATTGTGAATGAATTTTATGAGCAGGGAGATGAAGAAGCAACCCTGGGTCTAC

CTATTAGTCCC

TTCATGGATCGTTCTTCTCCTCAACTAGCAAAACTCCAAGAATCTTTTATCACCCACATTG

TGGGCCCCC

TGTGCAACTCCTATGATGCTGCTGGCTTGCTGCCGGGTCAGTGGATAGAAACAGAAGA

GGGTGATGATAC

AGAAAGTGATGATGATGATGATGATGATGATGGTGGTGGTGAAGAATTAGATTCAGATG

ATGAAGAAACA

GAAGACAATCTAAATCCTAAACCACAAAGAAGGAAAGGCAGGCGGCGAATATTTTGCCA

ACTAATGCACC

ACCTCACTGAAAACCACAAGATATGGAAGGAAATCATAGAAGAAGAAGAAGAAAAATGT

AAAGCTGAGGG

GAACAAACTGCAGGTGGATAATGCCTCCTTACCTCAGGCAGATGAGATTCAGGTTATTG
AAGAAGCAGAT
GAAGAGGAAGAACAAATGTTTGAATGAGAAGAGAACTCATGCTGAAGGAGCCTGGGGT
GCTGTTCCCAGG
GTCATTACCTAATGCTCACTGTACTGATTCTCAACTGACCATTCCCATGTGGGCACGCCT
TAATACTGTG
AGAGGATCCTGGCTACCCTGGCAGTTCTCACTCCTAAGCACTTTCATTACAAACAAGAAA
CTGATTCTTA
GAGCTTGCTGCAGTTGACTCATGCTGCAAAGCCTTCCTCAAAGCCTTCACTGGTGTGTA
AATAGTGTGTC
ATAATGCTGCTTTGCTGGGTAGTGAGCTCTTATTTCTCATGATGAGGGAGGGAAGGCTA
AAACTGAAAAG
TCAAGTGACTTCGGTTTTTGAAGTAACCATATTTCTTTTATGAAAACAGGATTCATCTTGT
ATTTCCAAA
TATATCTTTTATGTCTTTGTTTGGGGGTGGGGTGGTGCAAGAAACAGACCTCTATGCTTA
ATACAAAAAT
GAATTCATGGTGGCCTTTCTGAGTGATTTCTGCTCGTGGCAGCACACTGTTCAGTGTGG
TTCTCCTGGCT
TCATCGAGGAAGGACTGAGGACCTTTGTTATACTTAGCAAAACCCAGATGCATCAATTTC
TGATGCTTTT
TATTGTTGTGTATAATCTATTTACTTGTTTTATTTCTGCCTAAAGTATTCAGGTTTGCTGTG
GACATCAG
AGGTCTGAATTCTGTTCTTACTGATTTTGTTCCATGGTTGAATTTAAAAGTATATAATAAT
GAAGGAGCT

TTATTCTTTATTCAAATCTGTTCTTATTCTTATTCTTTCTCAGGATAAGTAATTTTAAACAAT
TATTATA
AATATTGCATAGATTTGCCAGAGAAAAAAACATTGTCCTGATATTGATGTTATCTTTTATG
AAATGAGCA
CCATTTTATTTTAATTAGAGTCAAGAAAAAGGAGCTGGCCATCTTTTGCCTTAATGGAAAA
TCAATGAAA
CCAATCCCATCGAAGATATTGCCTAAATATTTAGTTATCTTTAGATATATGTCTTAGGTGT
CTAGTAAAA
TTGACATTTTTTATTGTTAATATCTTTCTGCTTCAAGAGTACATGGCAGAGATGACACATC
ACTATTTAG
TAATATTACAGCCCCACAGACAGAATTTTGAAGTAAAGTACATAATGGGAATGCATATTA
ATTTTTAATA
AAGTGCTATAAAATAAATATGCTATGAATAGTTCAATAAATAATTCCATAAATGCTTATAAA
TAAATAAT
TTACTAAGAAAACAGGACACATTTATGTTTATATAATCTCATTAGAGTGTGGCTATGTGCC
CCAGTTGTG
AAAAATTATTGAAGTTATACAAAGCAACCAAAATAATACCAAAATGGTAAACTGGTTTCTT
CTTATCCTT
TATACATTATTTTGAAGCCATTGAACTTTGTGCACAGTTAACTGTCAGTTTCCACAGTATT
TCCTATATA
GTGTGATGCTGGAATTTCTTACCTACCTAAGATATTTGGGTTGTCTACAAGGCCACAGTT
AAAGATTGAT
TGGAGTACTGGTATTTTTGATCCTGTAGGTACCATATTTAATGAATCACTACACTTTATTT
ATTAAACAT

GTTGAGTGCTGAGTTCCTTCCTGTCACTTTTGCTACCACAACTACATCATTTGTAAACTG
GTCCCACCAT
ATATTACTAAGTAATAAAATTTTAACTGATAATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AA

SEQ ID NO:44 Complemento inverso de SEQ ID NO:43

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGATTATCAGTTAAAATTTTATTACTTAGTAATATA
TGGTGGGACCAGTTTACAAATGATGTAGTTGTGGTAGCAAAAGTGACAGGAAGGAACTC
AGCACTCAACATGTTTAATAAATAAAGTGTAGTGATTCATTAAATATGGTACCTACAGGAT
CAAAAATACCAGTACTCCAATCAATCTTTAACTGTGGCCTTGTAGACAACCCAAATATCTT
AGGTAGGTAAGAAATTCCAGCATCACACTATATAGGAAATACTGTGGAAACTGACAGTTA
ACTGTGCACAAAGTTCAATGGCTTCAAAATAATGTATAAAGGATAAGAAGAAACCAGTTT
ACCATTTTGGTATTATTTTGGTTGCTTTGTATAACTTCAATAATTTTTCACAACTGGGGCA
CATAGCCACACTCTAATGAGATTATATAAACATAAATGTGTCCTGTTTTCTTAGTAAATTA
TTTATTTATAAGCATTTATGGAATTATTTATTGAACTATTCATAGCATATTTATTTTATAGCA
CTTTATTAAAAATTAATATGCATTCCCATTATGTACTTTACTTCAAAATTCTGTCTGTGGG
GCTGTAATATTACTAAATAGTGATGTGTCATCTCTGCCATGTACTCTTGAAGCAGAAAGA
TATTAACAATAAAAAATGTCAATTTTACTAGACACCTAAGACATATATCTAAAGATAACTAA
ATATTTAGGCAATATCTTCGATGGGATTGGTTTCATTGATTTTCCATTAAGGCAAAAGATG
GCCAGCTCCTTTTTCTTGACTCTAATTAAAATAAAATGGTGCTCATTTCATAAAAGATAAC
ATCAATATCAGGACAATGTTTTTTTCTCTGGCAAATCTATGCAATATTTATAATAATTGTTT
AAAATTACTTATCCTGAGAAAGAATAAGAATAAGAACAGATTTGAATAAAGAATAAAGCTC
CTTCATTATTATATACTTTTAAATTCAACCATGGAACAAAATCAGTAAGAACAGAATTCAG

ACCTCTGATGTCCACAGCAAACCTGAATACTTTAGGCAGAAATAAAACAAGTAAATAGAT

TATACACAACAATAAAAAGCATCAGAAATTGATGCATCTGGGTTTTGCTAAGTATAACAAA

GGTCCTCAGTCCTTCCTCGATGAAGCCAGGAGAACCACACTGAACAGTGTGCTGCCAC

GAGCAGAAATCACTCAGAAAGGCCACCATGAATTCATTTTTGTATTAAGCATAGAGGTCT

GTTTCTTGCACCACCCCACCCCCAAACAAAGACATAAAAGATATATTTGGAAATACAAGA

TGAATCCTGTTTTCATAAAAGAAATATGGTTACTTCAAAAACCGAAGTCACTTGACTTTTC

AGTTTTAGCCTTCCCTCCCTCATCATGAGAAATAAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGC

ATTATGACACACTATTTACACACCAGTGAAGGCTTTGAGGAAGGCTTTGCAGCATGAGT

CAACTGCAGCAAGCTCTAAGAATCAGTTTCTTGTTTGTAATGAAAGTGCTTAGGAGTGAG

AACTGCCAGGGTAGCCAGGATCCTCTCACAGTATTAAGGCGTGCCCACATGGGAATGG

TCAGTTGAGAATCAGTACAGTGAGCATTAGGTAATGACCCTGGGAACAGCACCCCAGGC

TCCTTCAGCATGAGTTCTCTTCTCATTCAAACATTTGTTCTTCCTCTTCATCTGCTTCTTC

AATAACCTGAATCTCATCTGCCTGAGGTAAGGAGGCATTATCCACCTGCAGTTTGTTCCC

CTCAGCTTTACATTTTTCTTCTTCTTCTTCTATGATTTCCTTCCATATCTTGTGGTTTTCAG

TGAGGTGGTGCATTAGTTGGCAAAATATTCGCCGCCTGCCTTTCCTTCTTTGTGGTTTAG

GATTTAGATTGTCTTCTGTTTCTTCATCATCTGAATCTAATTCTTCACCACCACCATCATC

ATCATCATCATCATCATCACTTTCTGTATCATCACCCTCTTCTGTTTCTATCCACTGACCC

GGCAGCAAGCCAGCAGCATCATAGGAGTTGCACAGGGGGCCCACAATGTGGGTGATAA

AAGATTCTTGGAGTTTTGCTAGTTGAGGAGAAGAACGATCCATGAAGGGACTAATAGGT

AGACCCAGGGTTGCTTCTTCATCTCCCTGCTCATAAAATTCATTCACAATGCCTTCTGTC

CATCTCAAATGTAGGTCCCGATCTTTTGCTGGGCCATTGATATCTGCTAATTTGATGCAC

ACCTGGCAGACCAAGAGGCGATCGTTTTCACTGCTCCATTCTATACCGTTACTATTTACA

TCATTGGCCTTGGCATTGAATTCTGCAAGGAAATCAAAATGTTTTTTGAGATCTGTAGCA

AGGATTGCTTCTATAACTAAAAATCGAAACCGCTTGAATTCCATGTGATCAAGGTTAAGG

AGGAAGTTGTACTCTGGGCGAGAAAGATACAGATTCCAAGCTGATGCAGCATGATGATT

CTCTAGAACAGATCTGTCATTGTATAAAACTGCCTGAGGTGCATTTGTAGCCACTAGAAA

CGCATTTGTTCTTCCTGGGTGATCGTAATCGTGCATGGCAGCTGCCACATACAAAGCCA

TCAATTCTAATGCAGGGATGTTTGAAGATAGGCAGCCATAACTCATATCTGGAATACAGC

AACTCTTCGAAGAAATGTAAGCAATCTGTCCAGAACCAAGTCTACCATCTGAATCTGCTT

TGGTTTCCGTTTCATGGTTATTATGGATCTGAGGTAAGCCAGGAATTGGTCGGGTTGTC

AAATACCAAACAGCATGTAGGACATCTGTGGCATGCACACGATTGTGATATGGAATGTC

CCGGTAGCCATTTTCTAAGGCACGAAAATAATTCATAAATTCTTGAGTGGGAATTTTAAAT

GTTTCCAATAAACCAGTATCTTGAAATAAAGTATACATAACCTGACTGAGAATCCTTCCTG

ATTTTTCTCCCATCTTTTCTACAAGCTCAAAAATCTGAAAATTCCAGTTGTTCATCTTTTCT

ATTAATGAATCATAATCTTCTACTAACATTGGATCCAGTGACACTTCCTGATCGATATTTG

GTTGCTGTGCCTCTTCCATCAGGTGACTATCACCTTCCAAAAATAACTCCCTGCAGGCTT

TCTTCATGGTCTCTTCTTCTTGGGTTTCCACAATGTTCAATGGTTCTTTTGAGAAAACACT

GCTGTCTTCTTCACCTGATTTTTCACTGGGGTGGTCTGTACCATCGGGTTCACATGTTGA

AACATATTTGAGTATTTGGTGTCCACAGCTGCTACACAGATTGCTGTCAGAGTTCCTAAG

GTACTGATGGAAATCTGCTGCACTTGATACACTGCCCAGTGATCTATGTAAAATAATATT

TGGCTTAGTAAGAAAATCAGTGGTATCAGGAAATCCTATGGGTGATCGATTAGTTAGAGA

GCCAGCAGACACTGGTACATGGCTTGAAGAATTCAGAAGACTGTGGCTGGGCAAAGCA

CCAGCTCTTCTCAGACCTGCATGGTGCGTCAGTGACACAGACGATGACCTCTGCTTTGG

AATTGTAAAAAGATTTGAACTAAAAGGCCCATTTAGGTGGCATCCATGACTTGAAACACT

GAGTTCTTGGTAAGACCTCTTACCACTGCTGCGATCCCACCTTGAACAGTGCTCATTAGT

CAGCAACGATGAGGCTCCAGAGCTCCTCCTCAGCTGTGGAGTTGGGAAACTGGTTCTG

CCACTCAATCCCTTGTGAAGTTTTCGATCTCCTTTCTCAACTGGATCTTCTACTTCAGAG

CAGGGATAAAATCCAGGAAATGGTGTAAAAGAATTAATCTTTGGCCTACAGGAACCTGA

GAAAGCACCCATCAAGCTACTGATACTCCGCAGAGAAGAAATGACTTGTGGGGGAAGG

CTTGGGTCAATCAGCAGGTCTGACACCATATTGCGAGCTTCATTTAGCACTGAAAGATC

AACTCCATTTCCACCTCCAGAATTCTGGTAATGAGGTTTACACCACTGCTTCAAGTCCCA
GTCCCAGAGGATCATCTGTTCTCGGGAAATACAAGGCAACGACGGTCTCCTGAACATCT
TGCCACTGCCATAGTAACCGGCTGCGCTTTCTCCCAGCGACACGCAGCTGGACCTCCT
CCGGGGTCTGATCACAGGCACTTTTTCCTCCGCGGTACTCGCCGAGCGCGGCGGAGG
GGAGGCTCCCCGGACGTGAAAGAAGTGGTCCAAGCCCAGGGCTAGCAGGCATCCCGC
GCCCCCGACCAGGCACGACAGCAGAGGCCTGAGCGCGGGCGGCAGAGCCCCGAGGC
CGGAGAAGGACACCCACCACACCAGGCCGGCGAAGAGCAGCACCAGGACGCCGTGCC
GCAGCCTCACGCGGGGCGCGAGCGTCAGCAGCCCCACGCAGCTCAGCACCAGGCAGA
GCCGGCCCGCCGCCGCCGGCTCCCCACGCAGCCACGACCACCACTGCCACGCCGCG
AAGTCGCCCAGGTAGCAGCAGGCGGGCAGCGCCAGCAGCCACCAGGAGCCGGCGCC
GCGGCCCGGGCCGCGCTGCGCGCGCGTCAGGAAACAGGTGAGGAAGAAGAAGGCAC
AGGCGATGCTGAAGAGCGGGCTGAGGCTGAGCGAGCAGGCGCTCAGCAGCGTCCGGA
GCCCGGCTGCCGCGGCCGCCCAGCGCTCGGGCCTCGCGCCCAGCAGCGCGGCCAGG
ACAAAGGCGGCCAGGACGCCGAGCGAGAGGCGTGCCCCGGCGCGGAGCGAGGCCGC
CGGCGGCTCCACGTTGCAGAAGCGGCAGAGGTGGAAGAAGAAGCTGCGCGGAGGGTC
CTGCCGCAGCGGGCTCACGCAGCTCTTCACGTAGCCGTTGCGCAGGCTCTCGGGGGG
CGAGGCGGCCGAGGCTGGCGGCGGCGGCGGGGACCTCATGGCTGGCGCGTCCCGCT
CGCGCTCGTCTTTCCTCATGGCCCCGGGCCGCCGGGGGGCCGCTGGCGCTTGCCGAC
CCCGCGCCGCCCTCCGCGTTCTGGGCGCCCCGAGCTTCGCAGAGCGGTCACGGCTGC
GCCCGCCGCCGCCACCGGCCGGGATCCCCGGCGCGCGGGCTGAGGGGCGGCGGCG
TCCGCCTCATGCCGGCCACTGAGAGCGGCGAGAAGGGCTTCTTGGTGTCCCGGGACC
GCCGCGGACGCCTCTTCCCTTTTCCCTCAAGCGCGGCTCGGGACGGGAGACGGCGGC
GTCGCCTCCCAGCTCCCGCGCGCTGCAACAGTT

SEQ ID NO:45

>NM_017229,2 fosfodiesterasa 3B (Pde3b) Rattus norvegicus, ARNm

AACTGTTGCAGCGCGCGGGAGCTGGGAGGCGACGCAGCCGTCTCCCGTCCCGAGCCG
TGCCTGAGGGGAA
AGGGAAAAGGCGTCCGCGGCAGCCGGCCCTGGGACACCGAGAATCCCCTCTCGCCGC
TCTCCACTGCGGG
CATGAGGCGGACGCCGCCGCCCCTCAGCCCGCGCGCCGGGGATCCGGGGCGGCGGC
GGCGGCAGGCGCAG
CCGTGACCGCTCTGCGAAGCTCGGGGCGCCCGGAACGGGGAGGGCGCGGGGTCGGC
GAGCGCCAGCGGCC
TCCCGGCAGCCCGGGGCTATGAGGAAGGACGAGCGCGAGCGGGACACGCCAGCCAT
GAGGTCCCCGCCGC
CGCCGCCGCCGCCGGCCACGGCCACGGCCGCCTCGCCCCCCGAGAGCCTGCGCAAC
GGCTACGTGAAGAG
CTGCGTGAGCCCGCTGCGGCAGGACCCTCCGCGCAGCTTCTTCTTCCACCTCTGCCGC
TTCTGCAACGTG
GAGCCGCCGGCGGCCTCGCTCCGCGCCGGGGCACGCCTCTCGCTCGCCGCTCTGGC
CGCCTTTGTCCTGG
CCGCGCTGCTGGGCGCGGGGCCCGAGCGCTGGGCGGCCGCGGCGACCGGGCTTCG
GACGCTGCTGAGCGC
TTGCTCGCTCAGCCTCAGCCCGCTCTTCAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCT
GCTTCCTGACG
CGCGCGCAGCGCGGCCCGGACCGCGGCGCCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCC
TGCCTGCTGCTACC

TGGGCGACTTCGCGGCGTGGCAGTGGTGGTCGTGGCTGCGCGGGGAGCCGGCGGCG
GCGGCGGCCGGCCG
GCTCTGCCTGGTGCTGAGCTGCGTGGGGCTGCTGACGCTCGCGCCTCGCGTGAGGCT
GCGGCACGGAGTC
CTGGTGCTGCTCTTCGCCGGCCTGGTGTGGTGGGTGTCCTTCTCCGGCCTCGGGGCTC
TGCCGCCCGCGC
TCAGGCCTCTGCTGTCGTGCCTGGTCGGGGGCGCGGGATGCCTGCTAGCCCTGGGCT
TGGACCACTTCTT
TCACGTCCGGGGAGCCTCACCTCCCCCGCGCTCGGCGAGTACCGCGGATGAAAAAGT
GCCTGTGATCAGA
CCCCGGAGGAGGTCCAGCTGCGTGTCGCTGGGAGAAAGCGCGGCCGGTTACTATGGC
AGTGGCAAGATGT
TCAGGAGACCGTCGTTGCCTTGTATTTCTCGAGAACAGATGATTCTCTGGGACTGGGAC
TTGAAGCAGTG
GTGTAAACCTCATTACCAGAATTCTGGAGGTGGAAATGGAGTTGATCTTTCAGTGCTAAA
TGAAGCTCGC
AATATGGTGTCAGACCTTCTGATTGACCCAAGCCTTCCCCCACAAGTCATTTCTTCTTTG
CGGAGTATCA
GTAGCTTGATGGGTGCTTTCTCAGGTTCCTGTAGGCCAAAGATTAATTCTTTCACACCAT
TTCCTGGATT
TTATCCCTGTTCTGAAGTAGAAGATCCAGTAGAGAAAGGCGATCGAAAACTTCACAAGG
GGTTGAGTAGC
AAACCCAGTTTCCCGACTGCACAGCTGAGGAGGAGCTCAGGAGCGTCAGGATTGCTGA
CCAGTGAGCACC

ACTCACGGTGGGATCGCAGCGGTGGCAAAAGGCCTTACCAAGAACTCAGTGTTTCAAG
TCATGGATGCCA
CCTAAATGGGCCTTTTAGTTCAAATCTTATGACAATTCCAAAGCAGAGGTCATCATCTGT
GTCGCTGACG
CACCATGCAGGTCTGAGAAGAGCTGGTGCTTTGCCCAGCCCCAGTCTTCTGAATTCTTC
AAGCCATGTAC
CCGTGTCTGCTGGCTGTCTAACTAATCGATCACCCGTAGGATTTCTTGATACCAGTGATT
TTCTTACTAA
GCCAAGTGTTACTTTACATAGATCACTGGGCAGTGTATCCAGTGCAGCAGATTTCCATCA
GTACCTTAGG
AACTCTGACAGCAGTCTGTGTAGCAGCTGTGGACACCAAATACTCAAGTATGTTTCGAC
ATGTGAACCTG
ATGGTACAGACCACCACAATGAAAAATCAGGTGAAGAAGACAGCACTGTTTTCTCAAAA
GAACGATTGAA
CATTGTGGAAACTCAAGAAGAAGAGACAGTGAAGGAAGACTGCAGGGAATTATTTTTGG
AAGGTGATGAT
CACCTAATGGAAGAGGCCCAGCAACCGAATATTGACCAGGAAGTGTTATTGGACCCGAT
GTTAGTGGAAG
ATTATGATTCATTAATAGAAAAGATGAGCAACTGGAACTTTCAGATTTTTGAGCTTGTAGA
AAAAATGGG
AGAAAAATCAGGAAGGATTCTCAGCCAGGTTATGTATACTTTATTTCAAGATACTGGTTT
ATTGGAAACA
TTTAAAATTCCCACTCAAGAATTTATGAATTATTTTCGTGCACTAGAAAATGGCTACCGAG
ATATTCCAT

ATCACAATCGTGTGCATGCCACAGATGTCCTACATGCTGTTTGGTATTTGACAACACGAC

CAATTCCTGG

CTTACAGCAGCTCCATAATAACCATGAAACAGAAACCAAAGCAGATTCAGATGCTAGACT

TAGTTCTGGA

CAGATTGCTTACCTTTCTTCGAAGAGTTGCTGTATTCCAGATAAGAGTTATGGCTGCCTG

TCTTCAAACA

TTCCTGCGTTAGAACTGATGGCTTTATATGTGGCAGCTGCCATGCACGATTATGATCACC

CAGGAAGAAC

AAATGCATTCCTAGTGGCTACAAATGCACCTCAGGCAGTTTTATACAATGACAGATCTGT

TCTAGAAAAT

CATCATGCCGCATCAGCGTGGAATCTGTATCTTTCTCGCCCAGAATACAACTTCCTCCTT

AACCTTGATC

ACATGGAATTCAAGCGTTTTCGATTTTTAGTCATAGAAGCAATCCTTGCTACAGATCTCA

AAAAACATTT

TGAGTTCCTTGCTGAATTCAATGCCAAGGCCAATGATGTAAATAGTAACGGTATAGAATG

GAGCAGTGAA

AACGATCGACTCTTAGTCTGCCAGGTGTGCATCAAATTAGCAGACATCAACGGCCCAGC

AAAAGATCGGG

ATCTTCATTTGAGATGGACAGAAGGCATTGTGAATGAGTTTTATGAGCAGGGAGATGAA

GAAGCAACCCT

GGGTCTACCTATTAGTCCCTTCATGGATCGTTCTTCTCCTCAACTAGCAAAACTCCAAGA

GTCATTTATC

ACCCACATTGTGGGCCCCCTGTGCAACTCCTATGATGCTGCTGGCTTGCTGCCTGGTCA

GTGGATAGAAG

CAGAAGAGGGTGACGATACAGAAAGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT

GATGATGATGA

TGATGATGATGAAGAGTTAGATTCAGATGATGAAGAAACAGAAGACAATCTAAATCCTAA

ACCACAAAGA

AGGAAAGGCAGGCGGCGAATATTTTGCCAACTAATGCACCACCTCACTGAAAACCACAA

GATCTGGAAGG

AAATCATAGAAGAGGAAGAAAAATGTAAAGCTGAGGGGAACAAACTGCAGGTGGATAAT

GCCTCCTTACC

TCAGGCAGATGAGATTCAGGTCATTGAAGAAGCAGATGAAGAGGAAGAACAAATGTTTG

AATGAGAAGAA

AACTCATGCTGAAGAAGCCTGGGGTGCTCTTCCCAGGGTCGTTACCTAGTGCTCACCGT

ACTGATTCTCA

ACTGACCATTCCCATGTGGACAGGCCTTAATACTGTGAGGGGATCCTTGCTACCTTGGT

AGTTCTCACTC

CTAAGCACTTTGATTACAGACTAGAGACTGACCTTAGAGCTTTCTGCAGTTGAGTGATGC

TGCAGAGCCT

TCTCCAAGCCTTCACTGGTGTGTAAATAGTGTGTCATAATGCTGCTTTGCTGGGTAGTGA

GCTCTCGTTT

GTCATGGTGAGGGAGGGAGGTAGGGAGGGAGGGAGGGATGGAGGGATGGAGGGAAG

GAGGGAGGGCTAAC

ACAGAAAAGTCAAGTGACCTTGGTTTTCAAAGTGACCATAATTCTTTTATGAAAACAGGA

TACCTCGGGT

ATTTCCAAATATATCTTCTATGTCTTTGTTTGGGGGTGGGATGGGGCAAGAAACAAACTT

CTATGCTTAA

TCCAAAAAGGAATTTATCACGGCCTTTCTGAGTGATTTCTGCTCGTGGCAGTACACTGTT
CCATGTGGTT
CTCCTAGCTTCATCCGTGAAGGACTGAGGACCTTTGTTATACTTAACAAAACCCAGATGC
ATCAATTTCT
GATGCTTTTTACTGTTGTGTATAATCTACTTAAGTGTTTTATTTCTGCCGAAAGTATTCAG
GTTTGCTGT
GGACATCAGGAGTCTGAATTCTGTTCTTACTGATTTTGTTCCATGGTTGAATTTTAAAAGT
GTTTAACAA
TGAAGGAACTTTATTCTTTAGTCAAAACTGTTATTTTTATTCTTGCTCAGGATACATAATTT
TAAACATT
AATTATTATAAACGTGGCATAGATTTGCCAGAAAAAAAACATTGTCCTAATATTGATGTTA
CCTTTTATG
AAATGAGCACCATTTTCTTTTAATTAAAGCCAAGAAAAAGGAGATGACTATCTTTTGCCTT
AGTGGAAAA
TCAAATGAAAACAAAACCCATTGAAGGTATTGCCTAAATAATTAGTTATCTTTAAATATGT
GTCTTAGGT
GTCTTGTATTCTTGTGTCTGGTTATAGTAAAACTGACAATTTTTGTTACTACCTTTCTGCT
TCAAGGGGA
CAATGGCAGAGATGACACATCACTATGTAGTAATACTACAGCCCCACAGAAAGACTGAA
TTTTGAAGTAA
TGTATATGATGGGAATTCATATTAATTTTTACATTAAAATGCTATGAATAGTTCAATAAACA
ATTCCATA
AAGTACATATAAATAATTTACTAAGAAAAAGACAACATTTATGTTTACATAACCTCATTAGA
GTACAGCA

ATTGTGGAAAATTACTGAAGTTATACAAAGCAACCAAAATGATACCAAGATGGTTAACTG

ATTTCTCAAG

TGATACTTTAAGACCATACAATATTTTGGAGCCATTGAACTTTGTGCACAGTTAACTGTTA

GTTTCTACA

GTGGTTCCTATATAGTATGATGCTAGAATTTCTTGCCTGCCTAGTTATTTAGGTTGTCTAT

AAGACCGCA

GTTAAAGTTGGATTGGAATACTGGTATTTTTGACCCTGCAGGTACCATATTTAATGAATC

ACTACACTTT

ATTTATTAAACATTTGAGGGTTGAGTTCCTTCATGTCACTTTTGCTACCACAACCACATGA

TTTGTAAAC

TGGTTCCAGCATCTATTACTAAGTAATAAAATTTTAACTGATAATCTA

SEQ ID NO:46 Complemento inverso de SEQ ID NO:45

TAGATTATCAGTTAAAATTTTATTACTTAGTAATAGATGCTGGAACCAGTTTACAAATCAT

GTGGTTGTGGTAGCAAAAGTGACATGAAGGAACTCAACCCTCAAATGTTTAATAAATAAA

GTGTAGTGATTCATTAAATATGGTACCTGCAGGGTCAAAAATACCAGTATTCCAATCCAA

CTTTAACTGCGGTCTTATAGACAACCTAAATAACTAGGCAGGCAAGAAATTCTAGCATCA

TACTATATAGGAACCACTGTAGAAACTAACAGTTAACTGTGCACAAAGTTCAATGGCTCC

AAAATATTGTATGGTCTTAAAGTATCACTTGAGAAATCAGTTAACCATCTTGGTATCATTT

TGGTTGCTTTGTATAACTTCAGTAATTTTCCACAATTGCTGTACTCTAATGAGGTTATGTA

AACATAAATGTTGTCTTTTTCTTAGTAAATTATTTATATGTACTTTATGGAATTGTTTATTG

AACTATTCATAGCATTTTAATGTAAAAATTAATATGAATTCCCATCATATACATTACTTCAA

AATTCAGTCTTTCTGTGGGGCTGTAGTATTACTACATAGTGATGTGTCATCTCTGCCATT

GTCCCCTTGAAGCAGAAAGGTAGTAACAAAAATTGTCAGTTTTACTATAACCAGACACAA

GAATACAAGACACCTAAGACACATATTTAAAGATAACTAATTATTTAGGCAATACCTTCAA

TGGGTTTTGTTTTCATTTGATTTTCCACTAAGGCAAAAGATAGTCATCTCCTTTTTCTTGG

CTTTAATTAAAAGAAAATGGTGCTCATTTCATAAAAGGTAACATCAATATTAGGACAATGT

TTTTTTTCTGGCAAATCTATGCCACGTTTATAATAATTAATGTTTAAAATTATGTATCCTGA

GCAAGAATAAAAATAACAGTTTTGACTAAAGAATAAAGTTCCTTCATTGTTAAACACTTTT

AAAATTCAACCATGGAACAAAATCAGTAAGAACAGAATTCAGACTCCTGATGTCCACAGC

AAACCTGAATACTTTCGGCAGAAATAAAACACTTAAGTAGATTATACACAACAGTAAAAA

GCATCAGAAATTGATGCATCTGGGTTTTGTTAAGTATAACAAAGGTCCTCAGTCCTTCAC

GGATGAAGCTAGGAGAACCACATGGAACAGTGTACTGCCACGAGCAGAAATCACTCAG

AAAGGCCGTGATAAATTCCTTTTTGGATTAAGCATAGAAGTTTGTTTCTTGCCCCATCCC

ACCCCCAAACAAAGACATAGAAGATATATTTGGAAATACCCGAGGTATCCTGTTTTCATA

AAAGAATTATGGTCACTTTGAAAACCAAGGTCACTTGACTTTTCTGTGTTAGCCCTCCCT

CCTTCCCTCCATCCCTCCATCCCTCCCTCCCTCCCTACCTCCCTCCCTCACCATGACAA

ACGAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGCATTATGACACACTATTTACACACCAGTGAAG

GCTTGGAGAAGGCTCTGCAGCATCACTCAACTGCAGAAAGCTCTAAGGTCAGTCTCTAG

TCTGTAATCAAAGTGCTTAGGAGTGAGAACTACCAAGGTAGCAAGGATCCCCTCACAGT

ATTAAGGCCTGTCCACATGGGAATGGTCAGTTGAGAATCAGTACGGTGAGCACTAGGTA

ACGACCCTGGGAAGAGCACCCCAGGCTTCTTCAGCATGAGTTTTCTTCTCATTCAAACA

TTTGTTCTTCCTCTTCATCTGCTTCTTCAATGACCTGAATCTCATCTGCCTGAGGTAAGG

AGGCATTATCCACCTGCAGTTTGTTCCCCTCAGCTTTACATTTTTCTTCCTCTTCTATGAT

TTCCTTCCAGATCTTGTGGTTTTCAGTGAGGTGGTGCATTAGTTGGCAAAATATTCGCCG

CCTGCCTTTCCTTCTTTGTGGTTTAGGATTTAGATTGTCTTCTGTTTCTTCATCATCTGAA

TCTAACTCTTCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATCATC

ATCACTTTCTGTATCGTCACCCTCTTCTGCTTCTATCCACTGACCAGGCAGCAAGCCAGC

AGCATCATAGGAGTTGCACAGGGGGCCCACAATGTGGGTGATAAATGACTCTTGGAGTT

TTGCTAGTTGAGGAGAAGAACGATCCATGAAGGGACTAATAGGTAGACCCAGGGTTGCT

TCTTCATCTCCCTGCTCATAAAACTCATTCACAATGCCTTCTGTCCATCTCAAATGAAGAT

CCCGATCTTTTGCTGGGCCGTTGATGTCTGCTAATTTGATGCACACCTGGCAGACTAAG

AGTCGATCGTTTTCACTGCTCCATTCTATACCGTTACTATTTACATCATTGGCCTTGGCAT

TGAATTCAGCAAGGAACTCAAAATGTTTTTTGAGATCTGTAGCAAGGATTGCTTCTATGA

CTAAAAATCGAAAACGCTTGAATTCCATGTGATCAAGGTTAAGGAGGAAGTTGTATTCTG

GGCGAGAAAGATACAGATTCCACGCTGATGCGGCATGATGATTTTCTAGAACAGATCTG

TCATTGTATAAAACTGCCTGAGGTGCATTTGTAGCCACTAGGAATGCATTTGTTCTTCCT

GGGTGATCATAATCGTGCATGGCAGCTGCCACATATAAAGCCATCAGTTCTAACGCAGG

AATGTTTGAAGACAGGCAGCCATAACTCTTATCTGGAATACAGCAACTCTTCGAAGAAAG

GTAAGCAATCTGTCCAGAACTAAGTCTAGCATCTGAATCTGCTTTGGTTTCTGTTTCATG

GTTATTATGGAGCTGCTGTAAGCCAGGAATTGGTCGTGTTGTCAAATACCAAACAGCAT

GTAGGACATCTGTGGCATGCACACGATTGTGATATGGAATATCTCGGTAGCCATTTTCTA

GTGCACGAAAATAATTCATAAATTCTTGAGTGGGAATTTTAAATGTTTCCAATAAACCAGT

ATCTTGAAATAAAGTATACATAACCTGGCTGAGAATCCTTCCTGATTTTTCTCCCATTTTT

TCTACAAGCTCAAAAATCTGAAAGTTCCAGTTGCTCATCTTTTCTATTAATGAATCATAAT

CTTCCACTAACATCGGGTCCAATAACACTTCCTGGTCAATATTCGGTTGCTGGGCCTCTT

CCATTAGGTGATCATCACCTTCCAAAAATAATTCCCTGCAGTCTTCCTTCACTGTCTCTTC

TTCTTGAGTTTCCACAATGTTCAATCGTTCTTTTGAGAAAACAGTGCTGTCTTCTTCACCT

GATTTTTCATTGTGGTGGTCTGTACCATCAGGTTCACATGTCGAAACATACTTGAGTATT

TGGTGTCCACAGCTGCTACACAGACTGCTGTCAGAGTTCCTAAGGTACTGATGGAAATC

TGCTGCACTGGATACACTGCCCAGTGATCTATGTAAAGTAACACTTGGCTTAGTAAGAAA

ATCACTGGTATCAAGAAATCCTACGGGTGATCGATTAGTTAGACAGCCAGCAGACACGG

GTACATGGCTTGAAGAATTCAGAAGACTGGGGCTGGGCAAAGCACCAGCTCTTCTCAGA

CCTGCATGGTGCGTCAGCGACACAGATGATGACCTCTGCTTTGGAATTGTCATAAGATT

TGAACTAAAAGGCCCATTTAGGTGGCATCCATGACTTGAAACACTGAGTTCTTGGTAAG

GCCTTTTGCCACCGCTGCGATCCCACCGTGAGTGGTGCTCACTGGTCAGCAATCCTGA

CGCTCCTGAGCTCCTCCTCAGCTGTGCAGTCGGGAAACTGGGTTTGCTACTCAACCCCT

TGTGAAGTTTTCGATCGCCTTTCTCTACTGGATCTTCTACTTCAGAACAGGGATAAAATC

CAGGAAATGGTGTGAAAGAATTAATCTTTGGCCTACAGGAACCTGAGAAAGCACCCATC

AAGCTACTGATACTCCGCAAAGAAGAAATGACTTGTGGGGGAAGGCTTGGGTCAATCAG

AAGGTCTGACACCATATTGCGAGCTTCATTTAGCACTGAAAGATCAACTCCATTTCCACC

TCCAGAATTCTGGTAATGAGGTTTACACCACTGCTTCAAGTCCCAGTCCCAGAGAATCAT

CTGTTCTCGAGAAATACAAGGCAACGACGGTCTCCTGAACATCTTGCCACTGCCATAGT

AACCGGCCGCGCTTTCTCCCAGCGACACGCAGCTGGACCTCCTCCGGGGTCTGATCAC

AGGCACTTTTTCATCCGCGGTACTCGCCGAGCGCGGGGGAGGTGAGGCTCCCCGGAC

GTGAAAGAAGTGGTCCAAGCCCAGGGCTAGCAGGCATCCCGCGCCCCCGACCAGGCA

CGACAGCAGAGGCCTGAGCGCGGGCGGCAGAGCCCCGAGGCCGGAGAAGGACACCC

ACCACACCAGGCCGGCGAAGAGCAGCACCAGGACTCCGTGCCGCAGCCTCACGCGAG

GCGCGAGCGTCAGCAGCCCCACGCAGCTCAGCACCAGGCAGAGCCGGCCGGCCGCC

GCCGCCGCCGGCTCCCCGCGCAGCCACGACCACCACTGCCACGCCGCGAAGTCGCCC

AGGTAGCAGCAGGCAGGCAGCGCCAGCAGCCACCAGGAGCCGGCGCCGCGGTCCGG

GCCGCGCTGCGCGCGCGTCAGGAAGCAGGTGAGGAAGAAGAAGGCACAGGCGATGCT

GAAGAGCGGGCTGAGGCTGAGCGAGCAAGCGCTCAGCAGCGTCCGAAGCCCGGTCGC

CGCGGCCGCCCAGCGCTCGGGCCCCGCGCCCAGCAGCGCGGCCAGGACAAAGGCGG

CCAGAGCGGCGAGCGAGAGGCGTGCCCCGGCGCGGAGCGAGGCCGCCGGCGGCTCC

ACGTTGCAGAAGCGGCAGAGGTGGAAGAAGAAGCTGCGCGGAGGGTCCTGCCGCAGC

GGGCTCACGCAGCTCTTCACGTAGCCGTTGCGCAGGCTCTCGGGGGGCGAGGCGGCC

GTGGCCGTGGCCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGGGACCTCATGGCTGGCGTGTCCCG

CTCGCGCTCGTCCTTCCTCATAGCCCCGGGCTGCCGGGAGGCCGCTGGCGCTCGCCG

ACCCCGCGCCCTCCCCGTTCCGGGCGCCCCGAGCTTCGCAGAGCGGTCACGGCTGCG
CCTGCCGCCGCCGCCGCCCCGGATCCCCGGCGCGCGGGCTGAGGGGCGGCGGCGTC
CGCCTCATGCCCGCAGTGGAGAGCGGCGAGAGGGGATTCTCGGTGTCCCAGGGCCGG
CTGCCGCGGACGCCTTTTCCCTTTCCCCTCAGGCACGGCTCGGGACGGGAGACGGCT
GCGTCGCCTCCCAGCTCCCGCGCGCTGCAACAGTT

SEQ ID NO:47

>XM_015114810,2 PREVISTO: Fosfodiesterasa 3B (PDE3B) Macaca mulatta, variante de transcripción X1, ARNm

GCTCGCGCGCCCAACGGACCAGGCTGGGGCCGTGAGGTAACTGTTGCAGCCAGCGGA
GCTGGGAGGCGAC
ACCGAGTCTCCAGTCCCGAGAGGTGCCCAAGGGAAAAGGAGGCGGCAGCCAAACTGG
TCCTGGAGAGAAG
CCCCTTCTGCCCCTCTCCTCAGCCAGCATGTCCCGGACTCCGCCGCTCCTCAGTCCGC
GAGGTGGGGACC
TCAGGCCGTGGCGGCGGGCGCAGCCCTGACGGGTTGTGAGTCGGGGGGCGCCCCGA
ACGCAGGGGCTGGG
GTCTGGGAACGCGAGCGGCCGCTGCGGTAGGAGCGGGGTGTGCTGAGTCCCGTGGC
CACCCCCGGCCTCA
GCCATGAGGAGGGACGAGCGAGACGCCAAAGCCATGCGGTCCCTGCAGCAGCCAGAT
GGGGCCGGCTCGC
CCCCCGAGAGTCTGAGGAACGGCTACGTGAAGAGTTGCGTGAGCCCCTTGCGGCAGG
ACCCTCCGCGCGG

CTTCTTCTTCCACCTCTGCCGCTTCTGCAACGTGGAGCTGCGGCCGCCGCCGGCCTCC
CCCCAGCAGCCG
CGGCGCGGCTCCCCCTTCTGCCGGGCGCGCCTCTCGCTGGGCGCCCTGGCTGCCTTT
GTCCTCGCCCTGC
TGCTGGGCGCGGAACCCGAGAGCTGGGCTGCCGGGGCCGCCTGGCTGCGGACGCTG
CTGAGCGTGTGTTC
GCACAGCCTCAGCCCCCTCTTTAGCATCGCCTGTGCCTTCTTCTTCCTCACCTGCTTCC
TCACCCGGACC
AAGCGGGGACCCGGCCCGGGCCGGAGCGGCGGCTCCTGGTGGCTGCTGGCGCTGCC
CGCCTGCTGTTACC
TGGGGGACTTCTTGGTGTGGCAGTGGTGGTCCTGGCCTTGGGGGGATGGCGACGCAG
GGTCCCCGGCCAC
GCACACGCCCCCGGAGGCGGCGGCCGGCAGGTTGCTGCTGGTGCTGAGCTGCGTGG
GGCTGCTGCTGACG
CTCGCGCACCCTCTGCGGCTCCGGCACTGCCTCCTGGTGCTGCTCCTGGCCAGCTTCG
TCTGGTGGGTCT
CCTTCACCAGCCTCGGGTCGCTGCCCTCCGCCCTCAGGCCGCTGCTCTCCGGCCTGGT
GGGGGGCGCTGG
CTGCCTGCTGGCCCTGGCGTTGGATCACTTCTTTCAAATCAGGGAAGCGCCTCTTCATC
CTCGGCTGTCC
AGTGCCGCCGAAGAAAAAGTGCCTGTGATCCGACCCCGGAGGAGGTCCAGCTGCGTGT
CGCTAGGAGAAA
CTGCAGCCAGTTACTACGGCAGTTGCAAAATATTCAGGAGACCTTCGTTGCCTTGTATTT
CGAGAGAGCA

GATGATTCTTTGGGATTGGGACTTAAAGCAATGGTATAAGCCTCATTATCAAAATTCTGG

AGGCGGAAAT

GGAGTTGATCTTGCAGTGCTAAATGAGGCTCGCAATATGGTTTCAGATCTTCTGATTGAT

CCAAGCCTTC

CTCCACAAGTCATTTCCTCTCTACGGAGTATCAGTAGCTTAATGGGTGCTTTCTCAGGTT

CCTGTAGGCC

AAAGATTAATCCTCTCACACCATTTCCTGGATTTTACCCCTGCTCTGAAATAGAGGACCC

AGCTGAGAAA

GGGGATAGAAAACTTAACAAGGGACTAAATAGGAATAGTTCGCCAACTCCACAGCTGAG

GAGGAGCTCAG

GAACTTCAGGATTGCTACCTGTTGAACAGTCTTCAAGGTGGGAACGTAATAATGGCAAA

AGGCCTCACCA

AGAATTTGGCATTTCAAGTCAAGGATGCTATCTAAATGGGCCTTTTAATTCAAATCTACTG

ACTATCCCG

AAGCAAAGGTCATCTTCTGTATCACTGACTCACCATGTAGGTCTGAGAAGAGCTGGTGT

TTTATCCAGTC

TGAGTCCTGTGAATTCTCCCAACTATGGACCAATGGCTGCTGGCTCTCTAACTAATCGAT

CACCCATAGA

ATTTCCTGATACTGCTGATTTTCTTAATAAGCCAAGCATTATTTTACAGAGATCTCTGGGC

AATGCACCT

AATACACCAGATTTTTATCAGCATCTTAGAAATTCTGATAGCAATCTGTGTAACAACTGTG

GACATCAAA

TACTGAAATATGTTTCAACATCTGAATCAGACAGTACAGATTGCTGCAGTGGAAAATCAG

GTGAAGAAGA

AAACATTTTCTCAAAAGAATCATTCAAACTTATGGAAACTCAACAAGAAGAGAAAACAGA
GAAGAAAGAC
AGCAGAAAATTATTTCAGGAAGGTGATAATTGGCTAACAGAAGAGTCACAGAATGAACA
GCAAACAAATA
TTGAACAGGAAGTATCACTGGACCTGATTTTAGTAGAAGAGTATGACTCATTAATAGAGA
AGATGAGCAA
CTGGAATTTTCCAATTTTTGAACTTGTAGAAAAGATGGGAGAGAAATCAGGAAGGATTCT
CAGTCAGGTT
ATGTATACCTTATTTCAAGACACTGGTTTATTGGAAATATTTAAAATTCCCACTCAACAAT
TTATGAACT
ATTTTCGTGCATTAGAAAATGGCTATCGAGACATTCCTTATCACAATCGTATACATGCCA
CAGATGTCCT
ACATGCAGTTTGGTATCTGACAACACGGCCAGTTCCTGGCTTACAGCAGATCCACAATG
GTTGTGGAACA
GGAAATGAAACAGATTCTGATGGTAGAATTAACCGTGGGCGAATTGCTTATATTTCTTCG
AAGAGCTGCT
CTATTCCAGATGAGAGTTATGGCTGCCTGTCTTCAAACATCCCTGCATTAGAATTGATGG
CTCTATACGT
GGCAGCTGCCATGCATGATTATGACCACCCAGGGAGGACAAATGCATTTCTAGTGGCTA
CAAATGCCCCT
CAGGCAGTTTTATACAATGACAGATCTGTTCTGGAAAATCATCATGCTGCGTCAGCTTGG
AATCTGTATC
TTTCTCGCCCAGAATACAACTTCCTTCTTCATCTTGATCATGTGGAATTCAAGCGCTTTC
GTTTTTTAGT

CATCGAAGCAATCCTTGCCACAGATCTTAAAAAACATTTTGATTTTCTTGCAGAATTCAAT
GCCAAGGCA
AATGATGTAAATAGTAATGGCATAGAATGGAGTAATGAAAATGATCGCCTCTTGGTATGC
CAGGTGTGCA
TCAAACTGGCAGATATAAATGGCCCAGCAAAAGTTCGAGACTTGCATTTGAAATGGACA
GAAGGCATTGT
CAATGAATTTTATGAGCAGGGAGATGAAGAAGCAAATCTTGGTCTGCCCATCAGTCCATT
CATGGATCGT
TCTTCTCCTCAACTAGCAAAACTCCAAGAATCTTTTATCACCCACATAGTGGGTCCCCTG
TGTAACTCCT
ATGATGCTGCTGGTTTGCTACCAGGTCAGTGGATAGAAGCAGAAGAGGATAATGATACT
GAAAGTGGTGA
TGATGAAGATGGTGAAGAATTAGATACAGATGATGAAGAAATGGAAAACAATCTAAATCC
AAAACCACCA
AGAAGGAAAAGCAGACGGCAAATATTTTGTCAGCTAATGCACCACCTCACCGAAAACCA
CAAGATATGGA
AGGAAATCATAGAGGAAGAAGAAAAATGTAAAGCTGATGGGAATAAACTGCAGGTGGAG
AACTCCTCCTT
ACCTCAAGCAGATGAGATTCAGGTCATTGAAGAAGCAGATGAAGAGGAAGAGCGACAG
TTTGAGTAAAAG
AAAAGTCATATTGAAGAAGCCCAGAGGGCTGTGCCCAGGGGCAGAAATCATTGCCTAGT
GTCCACCGGCT
GACTCTCAACTGACCATTCCCACATGGACAAGCCTTAATACTGTGAGAGGATCCTTGCT
CTGCTGGCAGT

TTCCCACTCCTATGCACTTTCACAGGAACTAGAAAACTATTCTTAAACCAAGAATACCAT
CCATGTTGAC
CCATATTGCAGAGCCCTTACTTAAATCCTTCACTATTGTATGAATACTTTGTCATAATGCT
GCTTTGCTG
GGTAGTGAGCTCTTATTTTTCATTGGGGGTCAGCTATAACTAAAAACTCAAGTGACTTAT
TTCAGTTACC
AAAGTGGCCAGAACTTTCGCTTTTATGAAAATAGATTCATATTGTATTTCCCAATGTGTCT
TTTATGTCT
TTGAATGTTTTGGAAAAAAGTCTATGCCTGTCTAAAAATGAATCCAGTGTTGCCTTTCTGA
GGGATTTCT
TCTCAATGCAATACACTGTTAAGTTCTATTCTCCCAGCTAGGTTTATCCATGAAGGACTG
AGTGACCTTT
GTTATATTTAACAAAATCCAGGTGCATCAATTTCTGATGCTTTTTACTATTGTGTATTATCT
ACTATGTG
TGTTTTATTTCTGCTGAGAGTATTCAGGTTTGCCATGGACATCAGAAGTTTGAATTCCAG
TCTTACCTTC
TTTATGTTCCATGGCTGAATTTTAAAGCTGTTTAGGCTTAACAATGAAGGGATTTATTCTT
TAGTCAAAA
TTGTTATTTTTACTCTAGCTCAGGATTTGTATTTTTAAAGATTTAGTTAATATAAACACAGC
ACAGATTT
GTCAGAAGAAAAAAAATTTGCCGTAATACCAAGGTTCACCTTTTATGAAATGAGCAACAT
TTTCTGTTCT
TAGATGAATTTGAAACTAATTAAAACCAAAGAAAAGGAGATGTCTGTCTTTTGCCTTAATG
CAAAATCAA

ATGAAACTAATCTCATTAAAGATAAAGAAAAAAGGAATATAGTGAGCCCTAAAGGACACG
TACATTGAAT
AAATAATTGGAATATGTGGTTATCTTTAGATCCATATCTTAGTTGTCATTTGTTTACTCTCA
AACTGATG
TTCATCTTTCTGTTAATTTCCCTCTGCCTCAAGACTACATGACAGAAATGACCTATCACTA
CTTATTATT
TCTGAAGCCCAACTGCAAGACTGATTTCTGAGATCAAGTAAAGAATTGGAATACTTATTT
TTCATATAAA
AAATCTAAATATGTTAATAAATCATTTCATACAAAAGTACATTATTAAATAACCATATTATC
AAAATAAT
CACAAGAAAATGGACCATATTTACAATGTTTTGTAAACTTGCCAGTGTGTGGATATGTAC
CCTACTTGTG
AAATACATTTGAAGATATAAAGATCAGCCAAAATGATGGCAAAATGGTAGGCTAATATCT
TCTATTATTA
TTGGAGACCATATCATATTTTGGATTCATGCAATTTTGCACACAGTGAAACCATTAATTTT
CCAAGGTAA
TTTCTTTAGAATATGGTATTGGCATGCAGTTTCTTACTTATCTAGAATATTTGGCTTATCT
GAAAGATAC
CAATTTAAGATCTCTGGAAGTGTTAGAATTTTTGATCCTTCACAGTATCAATATTTAATCA
CTAAGCTTT
ATTTATTAGACATGTTGAGTGAGTGCTGAGTTCCTTGCTGCCACTTTTGTTACCATTGCC
ACACACTATT
TGTAAACCAGTCCCACCACTTATTACTGATTAATAAAATTTTAACTGATAATTATTTGCACT
TAAAATGT

ATATATCCTGTCCTTATATTTCTCTAGAGTACATTTTCCATCATGTTTACGTGTATTTCTGT
TATTACTT
CCTCTCCTGCAGAATACATACAAGTGTATGTGTATAAATTCATACATGTGCAAGCATGCA
TATTGAGATT
CAATCACATTTCCATACTGTCTTTTATTGGGTTTTATATATATATATTTTTTTTAGTTTATGT
TATTTTC
TCAAAAGCAGCATTTTTAATTACAAATACTGGATTTACTGGATTTAATTATAAATCCAATTA
CTATTGGG
AACTCATTTTTACATAATATAGTCCTTAAATTATTTAACCCTTGCTAAGTAATTGACATATG
TCAAAATA
ACTAGCCTAAAGAAACCCAAAAAAGTATCTCTCCCGAGCTGAAACTTAAAAATTCATAAG
TGTAAGAAAG
AATGTGAGAGTATATTAAATGCACACCGTACTATTAGATGAAATCTTACTTGAGAAATTGC
CATAAGCCA
TATTGCAGATCCTATTTTGACTGCTACTGAATCAGATTAATTTCTTGTTAAAATAATTTTCA
TCATAAAT
CTCCTATTTTTAAAGCCACTGGTATTAGAAATATTCTTTTAGTGCTGTATATATGTATCTAC
TGACACAT
TTTTCTCCATAAAAGTACTTTTAGAAATTATTTCATGATTTGAAAGCTGTTTCCTGCTGTTA
TTTCATTA
CTTACTTTGTTGGTGCTATTGGCTTTTTCTACTTATTTTACAAGAAACCTGGAGTTTCTGG
CTTACTTAA
GTCATCAGAAATTCCCTGTATCTAGATTGCATCATCTCATAGAAACAAACTTCACAAAAG
AGATGAATAG

ATACAACTCTGGTTCCTTCATTATAATTGCCAGATTAATATAAGCTCTTCTAGTGTGTAGG
GGATAGGAG
TGGCAGGTGGAGCAGAGATGCATCACTTCTCAAAGGAATGTGACTTTTAAGCTCAGAAC
TGAAGAATTAA
GAGTTAGCTCAGAAATGACTGCTTGTAGAGAGAGAATAACAGTGTGTACAGAGGCCAGA
AGACAAAGCAT
CCCTACACTGGATGAGCCAAAGAGATTTAGGGTGGCTGGAAGATAGAGCACAAGAAGA
GGGAGTGGTAGA
GAGATGGTGGTTAATGAAGGGCCTTGTAAAACATGACGTGCCACTTTAAACTTTATTCCT
AAAGGAAATG
GGAAACAATGAAAAAGTTTCAATCGGAAGAATAACATGATTAGATTTACATTTTACGAGG
ATCAAATAGC
ATACTTCAGTTGTCCTTTGTTATATGTGGGGGATTGGTTCTAGGACCTCCTCAGCTATAA
AAATTGTCAC
ATATTCAAGTCTCACAGTCAACCCTGTGGAACCCGCAGATACAAAAAGTTGGCCCTTTCT
ATACGAGGGT
TACACATCCCACTAATACTATATTTTCATCTGCATTTAGTTGCGGATGCAGAACCTGCCA
ATACAGGGCC
AACTATATTTACTGAAAAACTCCACATATAAGTGGACCCATGGAGTTCGAACCCATGTTG
TTCAAGGGTC
AACTGTATTTTGAATGGTTTAAAACTATTGTTTTGGACTGAGTTCCTGCACCTAGGCCCC
AATAGACCAG
ACCAAAGCAAAATGGAGTCATTCATACTAAATGCCACACAATCAAACTGAAACTTTAAGG
AAATACATTG

ATCCCCAGACTAGTTTTTTCTCAAAACAGGAGATTCCAGTCTATCTGAGCATAATGAAGG
AAGTCCCCGC
TGCTTTAACCTGTACAAAGAAGACGTAATCTGAAGTAACCTAGTGATAACTGATCAGTTT
TTATTTTTCT
ATTATTCTGTTTCCTTGTTCCCATCCTTACAAAACCCACTGTTCTGCCATTACCCAGTGG
GAATTTCATT
CTATTTTGTAGAATGCAAGTTACCTGATACATGAATCTAGAATAAAAGCCAATTATATCTG
TAA

SEQ ID NO:48 Complemento inverso de SEQ ID NO:47

TTACAGATATAATTGGCTTTTATTCTAGATTCATGTATCAGGTAACTTGCATTCTACAAAA
TAGAATGAAATTCCCACTGGGTAATGGCAGAACAGTGGGTTTTGTAAGGATGGGAACAA
GGAAACAGAATAATAGAAAAATAAAAACTGATCAGTTATCACTAGGTTACTTCAGATTAC
GTCTTCTTTGTACAGGTTAAAGCAGCGGGGACTTCCTTCATTATGCTCAGATAGACTGGA
ATCTCCTGTTTTGAGAAAAAACTAGTCTGGGGATCAATGTATTTCCTTAAAGTTTCAGTTT
GATTGTGTGGCATTTAGTATGAATGACTCCATTTTGCTTTGGTCTGGTCTATTGGGGCCT
AGGTGCAGGAACTCAGTCCAAAACAATAGTTTTAAACCATTCAAAATACAGTTGACCCTT
GAACAACATGGGTTCGAACTCCATGGGTCCACTTATATGTGGAGTTTTTCAGTAAATATA
GTTGGCCCTGTATTGGCAGGTTCTGCATCCGCAACTAAATGCAGATGAAAATATAGTATT
AGTGGGATGTGTAACCCTCGTATAGAAAGGGCCAACTTTTTGTATCTGCGGGTTCCACA
GGGTTGACTGTGAGACTTGAATATGTGACAATTTTTATAGCTGAGGAGGTCCTAGAACC
AATCCCCCACATATAACAAAGGACAACTGAAGTATGCTATTTGATCCTCGTAAAATGTAA
ATCTAATCATGTTATTCTTCCGATTGAAACTTTTTCATTGTTTCCCATTTCCTTTAGGAATA
AAGTTTAAAGTGGCACGTCATGTTTTACAAGGCCCTTCATTAACCACCATCTCTCTACCA

CTCCCTCTTCTTGTGCTCTATCTTCCAGCCACCCTAAATCTCTTTGGCTCATCCAGTGTA
GGGATGCTTTGTCTTCTGGCCTCTGTACACACTGTTATTCTCTCTCTACAAGCAGTCATT
TCTGAGCTAACTCTTAATTCTTCAGTTCTGAGCTTAAAAGTCACATTCCTTTGAGAAGTGA
TGCATCTCTGCTCCACCTGCCACTCCTATCCCCTACACACTAGAAGAGCTTATATTAATC
TGGCAATTATAATGAAGGAACCAGAGTTGTATCTATTCATCTCTTTTGTGAAGTTTGTTTC
TATGAGATGATGCAATCTAGATACAGGGAATTTCTGATGACTTAAGTAAGCCAGAAACTC
CAGGTTTCTTGTAAAATAAGTAGAAAAAGCCAATAGCACCAACAAAGTAAGTAATGAAAT
AACAGCAGGAAACAGCTTTCAAATCATGAAATAATTTCTAAAAGTACTTTTATGGAGAAAA
ATGTGTCAGTAGATACATATATACAGCACTAAAAGAATATTTCTAATACCAGTGGCTTTAA
AAATAGGAGATTTATGATGAAAATTATTTTAACAAGAAATTAATCTGATTCAGTAGCAGTC
AAAATAGGATCTGCAATATGGCTTATGGCAATTTCTCAAGTAAGATTTCATCTAATAGTAC
GGTGTGCATTTAATATACTCTCACATTCTTTCTTACACTTATGAATTTTTAAGTTTCAGCTC
GGGAGAGATACTTTTTTGGGTTTCTTTAGGCTAGTTATTTTGACATATGTCAATTACTTAG
CAAGGGTTAAATAATTTAAGGACTATATTATGTAAAAATGAGTTCCCAATAGTAATTGGAT
TTATAATTAAATCCAGTAAATCCAGTATTTGTAATTAAAAATGCTGCTTTTGAGAAAATAAC
ATAAACTAAAAAAAATATATATATATAAAACCCAATAAAAGACAGTATGGAAATGTGATTG
AATCTCAATATGCATGCTTGCACATGTATGAATTTATACACATACACTTGTATGTATTCTG
CAGGAGAGGAAGTAATAACAGAAATACACGTAAACATGATGGAAAATGTACTCTAGAGA
AATATAAGGACAGGATATATACATTTTAAGTGCAAATAATTATCAGTTAAAATTTTATTAAT
CAGTAATAAGTGGTGGGACTGGTTTACAAATAGTGTGTGGCAATGGTAACAAAAGTGGC
AGCAAGGAACTCAGCACTCACTCAACATGTCTAATAAATAAAGCTTAGTGATTAAATATT
GATACTGTGAAGGATCAAAAATTCTAACACTTCCAGAGATCTTAAATTGGTATCTTTCAGA
TAAGCCAAATATTCTAGATAAGTAAGAAACTGCATGCCAATACCATATTCTAAAGAAATTA
CCTTGGAAAATTAATGGTTTCACTGTGTGCAAAATTGCATGAATCCAAAATATGATATGG
TCTCCAATAATAATAGAAGATATTAGCCTACCATTTTGCCATCATTTTGGCTGATCTTTAT

ATCTTCAAATGTATTTCACAAGTAGGGTACATATCCACACACTGGCAAGTTTACAAAACA

TTGTAAATATGGTCCATTTTCTTGTGATTATTTTGATAATATGGTTATTTAATAATGTACTT

TTGTATGAAATGATTTATTAACATATTTAGATTTTTTATATGAAAAATAAGTATTCCAATTCT

TTACTTGATCTCAGAAATCAGTCTTGCAGTTGGGCTTCAGAAATAATAAGTAGTGATAGG

TCATTTCTGTCATGTAGTCTTGAGGCAGAGGGAAATTAACAGAAAGATGAACATCAGTTT

GAGAGTAAACAAATGACAACTAAGATATGGATCTAAAGATAACCACATATTCCAATTATTT

ATTCAATGTACGTGTCCTTTAGGGCTCACTATATTCCTTTTTTCTTTATCTTTAATGAGATT

AGTTTCATTTGATTTTGCATTAAGGCAAAAGACAGACATCTCCTTTTCTTTGGTTTTAATT

AGTTTCAAATTCATCTAAGAACAGAAAATGTTGCTCATTTCATAAAAGGTGAACCTTGGTA

TTACGGCAAATTTTTTTTCTTCTGACAAATCTGTGCTGTGTTTATATTAACTAAATCTTTAA

AAATACAAATCCTGAGCTAGAGTAAAAATAACAATTTTGACTAAAGAATAAATCCCTTCAT

TGTTAAGCCTAAACAGCTTTAAAATTCAGCCATGGAACATAAAGAAGGTAAGACTGGAAT

TCAAACTTCTGATGTCCATGGCAAACCTGAATACTCTCAGCAGAAATAAAACACACATAG

TAGATAATACACAATAGTAAAAAGCATCAGAAATTGATGCACCTGGATTTTGTTAAATATA

ACAAAGGTCACTCAGTCCTTCATGGATAAACCTAGCTGGGAGAATAGAACTTAACAGTG

TATTGCATTGAGAAGAAATCCCTCAGAAAGGCAACACTGGATTCATTTTTAGACAGGCAT

AGACTTTTTTCCAAAACATTCAAAGACATAAAAGACACATTGGGAAATACAATATGAATCT

ATTTTCATAAAAGCGAAAGTTCTGGCCACTTTGGTAACTGAAATAAGTCACTTGAGTTTTT

AGTTATAGCTGACCCCCAATGAAAAATAAGAGCTCACTACCCAGCAAAGCAGCATTATG

ACAAAGTATTCATACAATAGTGAAGGATTTAAGTAAGGGCTCTGCAATATGGGTCAACAT

GGATGGTATTCTTGGTTTAAGAATAGTTTTCTAGTTCCTGTGAAAGTGCATAGGAGTGGG

AAACTGCCAGCAGAGCAAGGATCCTCTCACAGTATTAAGGCTTGTCCATGTGGGAATGG

TCAGTTGAGAGTCAGCCGGTGGACACTAGGCAATGATTTCTGCCCCTGGGCACAGCCC

TCTGGGCTTCTTCAATATGACTTTTCTTTTACTCAAACTGTCGCTCTTCCTCTTCATCTGC

TTCTTCAATGACCTGAATCTCATCTGCTTGAGGTAAGGAGGAGTTCTCCACCTGCAGTTT

ATTCCCATCAGCTTTACATTTTTCTTCTTCCTCTATGATTTCCTTCCATATCTTGTGGTTTT
CGGTGAGGTGGTGCATTAGCTGACAAAATATTTGCCGTCTGCTTTTCCTTCTTGGTGGTT
TTGGATTTAGATTGTTTTCCATTTCTTCATCATCTGTATCTAATTCTTCACCATCTTCATCA
TCACCACTTTCAGTATCATTATCCTCTTCTGCTTCTATCCACTGACCTGGTAGCAAACCA
GCAGCATCATAGGAGTTACACAGGGGACCCACTATGTGGGTGATAAAAGATTCTTGGAG
TTTTGCTAGTTGAGGAGAAGAACGATCCATGAATGGACTGATGGGCAGACCAAGATTTG
CTTCTTCATCTCCCTGCTCATAAAATTCATTGACAATGCCTTCTGTCCATTTCAAATGCAA
GTCTCGAACTTTTGCTGGGCCATTTATATCTGCCAGTTTGATGCACACCTGGCATACCAA
GAGGCGATCATTTTCATTACTCCATTCTATGCCATTACTATTTACATCATTTGCCTTGGCA
TTGAATTCTGCAAGAAAATCAAAATGTTTTTTAAGATCTGTGGCAAGGATTGCTTCGATG
ACTAAAAAACGAAAGCGCTTGAATTCCACATGATCAAGATGAAGAAGGAAGTTGTATTCT
GGGCGAGAAAGATACAGATTCCAAGCTGACGCAGCATGATGATTTTCCAGAACAGATCT
GTCATTGTATAAAACTGCCTGAGGGGCATTTGTAGCCACTAGAAATGCATTTGTCCTCCC
TGGGTGGTCATAATCATGCATGGCAGCTGCCACGTATAGAGCCATCAATTCTAATGCAG
GGATGTTTGAAGACAGGCAGCCATAACTCTCATCTGGAATAGAGCAGCTCTTCGAAGAA
ATATAAGCAATTCGCCCACGGTTAATTCTACCATCAGAATCTGTTTCATTTCCTGTTCCAC
AACCATTGTGGATCTGCTGTAAGCCAGGAACTGGCCGTGTTGTCAGATACCAAACTGCA
TGTAGGACATCTGTGGCATGTATACGATTGTGATAAGGAATGTCTCGATAGCCATTTTCT
AATGCACGAAAATAGTTCATAAATTGTTGAGTGGGAATTTTAAATATTTCCAATAAACCAG
TGTCTTGAAATAAGGTATACATAACCTGACTGAGAATCCTTCCTGATTTCTCTCCCATCTT
TTCTACAAGTTCAAAAATTGGAAAATTCCAGTTGCTCATCTTCTCTATTAATGAGTCATAC
TCTTCTACTAAAATCAGGTCCAGTGATACTTCCTGTTCAATATTTGTTTGCTGTTCATTCT
GTGACTCTTCTGTTAGCCAATTATCACCTTCCTGAAATAATTTTCTGCTGTCTTTCTTCTC
TGTTTTCTCTTCTTGTTGAGTTTCCATAAGTTTGAATGATTCTTTTGAGAAAATGTTTTCTT
CTTCACCTGATTTTCCACTGCAGCAATCTGTACTGTCTGATTCAGATGTTGAAACATATTT

CAGTATTTGATGTCCACAGTTGTTACACAGATTGCTATCAGAATTTCTAAGATGCTGATAA

AAATCTGGTGTATTAGGTGCATTGCCCAGAGATCTCTGTAAAATAATGCTTGGCTTATTA

AGAAAATCAGCAGTATCAGGAAATTCTATGGGTGATCGATTAGTTAGAGAGCCAGCAGC

CATTGGTCCATAGTTGGGAGAATTCACAGGACTCAGACTGGATAAAACACCAGCTCTTC

TCAGACCTACATGGTGAGTCAGTGATACAGAAGATGACCTTTGCTTCGGGATAGTCAGT

AGATTTGAATTAAAAGGCCCATTTAGATAGCATCCTTGACTTGAAATGCCAAATTCTTGG

TGAGGCCTTTTGCCATTATTACGTTCCCACCTTGAAGACTGTTCAACAGGTAGCAATCCT

GAAGTTCCTGAGCTCCTCCTCAGCTGTGGAGTTGGCGAACTATTCCTATTTAGTCCCTT

GTTAAGTTTTCTATCCCCTTTCTCAGCTGGGTCCTCTATTTCAGAGCAGGGGTAAAATCC

AGGAAATGGTGTGAGAGGATTAATCTTTGGCCTACAGGAACCTGAGAAAGCACCCATTA

AGCTACTGATACTCCGTAGAGAGGAAATGACTTGTGGAGGAAGGCTTGGATCAATCAGA

AGATCTGAAACCATATTGCGAGCCTCATTTAGCACTGCAAGATCAACTCCATTTCCGCCT

CCAGAATTTTGATAATGAGGCTTATACCATTGCTTTAAGTCCCAATCCCAAAGAATCATCT

GCTCTCTCGAAATACAAGGCAACGAAGGTCTCCTGAATATTTTGCAACTGCCGTAGTAA

CTGGCTGCAGTTTCTCCTAGCGACACGCAGCTGGACCTCCTCCGGGGTCGGATCACAG

GCACTTTTTCTTCGGCGGCACTGGACAGCCGAGGATGAAGAGGCGCTTCCCTGATTTG

AAAGAAGTGATCCAACGCCAGGGCCAGCAGGCAGCCAGCGCCCCCCACCAGGCCGGA

GAGCAGCGGCCTGAGGGCGGAGGGCAGCGACCCGAGGCTGGTGAAGGAGACCCACC

AGACGAAGCTGGCCAGGAGCAGCACCAGGAGGCAGTGCCGGAGCCGCAGAGGGTGC

GCGAGCGTCAGCAGCAGCCCCACGCAGCTCAGCACCAGCAGCAACCTGCCGGCCGCC

GCCTCCGGGGGCGTGTGCGTGGCCGGGGACCCTGCGTCGCCATCCCCCCAAGGCCA

GGACCACCACTGCCACACCAAGAAGTCCCCCAGGTAACAGCAGGCGGGCAGCGCCAG

CAGCCACCAGGAGCCGCCGCTCCGGCCCGGGCCGGGTCCCCGCTTGGTCCGGGTGA

GGAAGCAGGTGAGGAAGAAGAAGGCACAGGCGATGCTAAAGAGGGGGCTGAGGCTGT

GCGAACACACGCTCAGCAGCGTCCGCAGCCAGGCGGCCCCGGCAGCCCAGCTCTCGG

GTTCCGCGCCCAGCAGCAGGGCGAGGACAAAGGCAGCCAGGGCGCCCAGCGAGAGG

CGCGCCCGGCAGAAGGGGGAGCCGCGCCGCGGCTGCTGGGGGGAGGCCGGCGGCG

GCCGCAGCTCCACGTTGCAGAAGCGGCAGAGGTGGAAGAAGAAGCCGCGCGGAGGGT

CCTGCCGCAAGGGGCTCACGCAACTCTTCACGTAGCCGTTCCTCAGACTCTCGGGGGG

CGAGCCGGCCCCATCTGGCTGCTGCAGGGACCGCATGGCTTTGGCGTCTCGCTCGTC

CCTCCTCATGGCTGAGGCCGGGGGTGGCCACGGGACTCAGCACACCCCGCTCCTACC

GCAGCGGCCGCTCGCGTTCCCAGACCCCAGCCCCTGCGTTCGGGGCGCCCCCCGACT

CACAACCCGTCAGGGCTGCGCCCGCCGCCACGGCCTGAGGTCCCCACCTCGCGGACT

GAGGAGCGGCGGAGTCCGGGACATGCTGGCTGAGGAGAGGGGCAGAAGGGGCTTCT

CTCCAGGACCAGTTTGGCTGCCGCCTCCTTTTCCCTTGGGCACCTCTCGGGACTGGAG

ACTCGGTGTCGCCTCCCAGCTCCGCTGGCTGCAACAGTTACCTCACGGCCCCAGCCTG

GTCCGTTGGGCGCGCGAGC

SEQ ID NO:49

>NM_005538,4 Subunidad de inhibina beta C (INHBC) de homo sapiens, ARNm

ACACTTCTTCCAGGGCCTCTGGCAGCCAGGACAGAGTTGAGACCACAGCTGTTGAGAC

CCTGAGCCCTGA

GTCTGTATTGCTCAAGAAGGGCCTTCCCCAGCAATGACCTCCTCATTGCTTCTGGCCTT

TCTCCTCCTGG

CTCCAACCACAGTGGCCACTCCCAGAGCTGGCGGTCAGTGTCCAGCATGTGGGGGGC

CCACCTTGGAACT

GGAGAGCCAGCGGGAGCTGCTTCTTGATCTGGCCAAGAGAAGCATCTTGGACAAGCTG

CACCTCACCCAG

CGCCCAACACTGAACCGCCCTGTGTCCAGAGCTGCTTTGAGGACTGCACTGCAGCACC
TCCACGGGGTCC
CACAGGGGGCACTTCTAGAGGACAACAGGGAACAGGAATGTGAAATCATCAGCTTTGCT
GAGACAGGCCT
CTCCACCATCAACCAGACTCGTCTTGATTTTCACTTCTCCTCTGATAGAACTGCTGGTGA
CAGGGAGGTC
CAGCAGGCCAGTCTCATGTTCTTTGTGCAGCTCCCTTCCAATACCACTTGGACCTTGAA
AGTGAGAGTCC
TTGTGCTGGGTCCACATAATACCAACCTCACCTTGGCTACTCAGTACCTGCTGGAGGTG
GATGCCAGTGG
CTGGCATCAACTCCCCCTAGGGCCTGAAGCTCAAGCTGCCTGCAGCCAGGGGCACCTG
ACCCTGGAGCTG
GTACTTGAAGGCCAGGTAGCCCAGAGCTCAGTCATCCTGGGTGGAGCTGCCCATAGGC
CTTTTGTGGCAG
CCCGGGTGAGAGTTGGGGGCAAACACCAGATTCACCGACGAGGCATCGACTGCCAAG
GAGGGTCCAGGAT
GTGCTGTCGACAAGAGTTTTTTGTGGACTTCCGTGAGATTGGCTGGCACGACTGGATCA
TCCAGCCTGAG
GGCTACGCCATGAACTTCTGCATAGGGCAGTGCCCACTACACATAGCAGGCATGCCTG
GTATTGCTGCCT
CCTTTCACACTGCAGTGCTCAATCTTCTCAAGGCCAACACAGCTGCAGGCACCACTGGA
GGGGGCTCATG
CTGTGTACCCACGGCCCGGCGCCCCCTGTCTCTGCTCTATTATGACAGGGACAGCAAC
ATTGTCAAGACT

GACATACCTGACATGGTAGTAGAGGCCTGTGGGTGCAGTTAGTCTATGTGTGGTATGGG
CAGCCCAAGGT
TGCATGGGAAAACACGCCCCTACAGAAGTGCACTTCCTTGAGAGGAGGGAATGACCTC
ATTCTCTGTCCA
GAATGTGGACTCCCTCTTCCTGAGCATCTTATGGAAATTACCCCACCTTTGACTTGAAGA
AACCTTCATC
TAAAGCAAGTCACTGTGCCATCTTCCTGACCACTACCCTCTTTCCTAGGGCATAGTCCAT
CCCGCTAGTC
CATCCCGCTAGCCCCACTCCAGGGACTCAGACCCATCTCCAACCATGAGCAATGCCATC
TGGTTCCCAGG
CAAAGACACCCTTAGCTCACCTTTAATAGACCCCATAACCCACTATGCCTTCCTGTCCTT
TCTACTCAAT
GGTCCCCACTCCAAGATGAGTTGACACAACCCCTTCCCCCAATTTTTGTGGATCTCCAG
AGAGGCCCTTC
TTTGGATTCACCAAAGTTTAGATCACTGCTGCCCAAAATAGAGGCTTACCTACCCCCCTC
TTTGTTGTGA
GCCCCTGTCCTTCTTAGTTGTCCAGGTGAACTACTAAAGCTCTCTTTGCATACCTTCATC
CATTTTTTGT
CCTTCTCTGCCTTTCTCTATGCCCTTAAGGGCTGACTTGCCTGAGCTCTATCACCTGAGC
TCCCCTGCCC
TCTGGCTTCCTGCTGAGGTCAGGGCATTTCTTATCCCTGTTCCCTCTCTGTCTAGGTGTC
ATGGTTCTGT
GTAACTGTGGCTATTCTGTGTCCCTACACTACCTGGCTACCCCCTTCCATGGCCCCAGC
TCTGCCTACAT

TCTGATATAACTGCTTCAACACTAGGGGGTCCTAAAGGCTTTCTATCTTGCTAGTCCCTG
GGGCCTCAAC
ATCTCATACTGGTTCCCTTAACTCTGCCTATACCTCTGTAAATAATTCCTTCACTAAGTTC
TCTTGATGA
AGCAAAAACAGACAGCTGAAAAGTCCTCTATCTCCTACAAGGGCCCTAACTGGCACCCC
AGATGACACAG
AGCCTGCCTGCTTATGCTGTAGTCTGCCTACTCTGCTGTCTCTTCACATGGTCTCCTCAG
AACTGAACTA
TTGTATCCATCTCACACTTTATGCCTCTTCTTTCTTAGGCACCCCGTCCCTCCATCCTTC
CAGAACCATC
TTTGAGGTCTCATGGCTAATAAAAACCTAGGCTTTACCTGTTCCCTCTGTAATCCCTCCA
AAAGATGAGA
CAGATCTATGCTTGGTCATCCAGTAAACTGACCAGCTGTGGGCACGCAAGTGTGGGAG
GCAGAGGCATGC
TCAGAGCTGGCTGCCAGGACCTCTGACTTGCCTTCCTTTCACCCACCCCCAGTGCTCCA
CCCAGGAGTCC
TGCCTGGAAGCTGGAATGGGCAAGGGCTGCTGGAGTGGGACAGGGAGAAGAGGAAGG
CCTGGATGAGGAG
AGGGTGGCATTTGCTCTGAGACTGGGTCCTTTTTAGACCTTTGCCCGTCCTCCCCCACA
TCTCCTCCCTT
TGGCTGGACAGTCCTGAACCATGAGGTCGATAATGTCTGCAGCCCAAGGCCGAGTTTG
CGCAAAACCCAT
GTGTTCTTTGGTAAACGTGATGTCTGTGTTTGCTCAGTTTATGACCCCCTCCTATGAGGG
TAAGAGGTCC

CTGAAATAGGAACCCTAGAGGAGAAAGTCTGAAAAGGACTGCCTGGGGGACTGTAAAT
CTGAGCTTGAGG
GCTTCCTGAGCAACCCATGGAAGTTATCCCACCTTTGACTTGAGGAGACCTTCATCTAA
GGAGAATCTAA
GGAGGCCTTCTGGTGTCTCCCCCACACATCCCCGACCCCCAGATCTAACCTCCTTCCCA
ATTACAGCTTA
GTCTCCAGGGCTAGGACTGGGGTAAAGCAAAGTGAGTCATTCACCTGGGGGGGCTAAA
TTTTAAGGGGGT
GGTGAACAATTTATTAATCAAGATAGGACTTTAATGCAATATTATTTTAAAGTCAAAATTAA
TGCAAAAA
ATCCATGATGAACAAAATAGCCTACTTTTAAATAAAAACAGGATCAGCATTA

SEQ ID NO:50 Complemento inverso de SEQ ID NO:49

TAATGCTGATCCTGTTTTTATTTAAAAGTAGGCTATTTTGTTCATCATGGATTTTTTGCATT
AATTTTGACTTTAAAATAATATTGCATTAAAGTCCTATCTTGATTAATAAATTGTTCACCAC
CCCCTTAAAATTTAGCCCCCCCAGGTGAATGACTCACTTTGCTTTACCCCAGTCCTAGCC
CTGGAGACTAAGCTGTAATTGGGAAGGAGGTTAGATCTGGGGGTCGGGGATGTGTGGG
GGAGACACCAGAAGGCCTCCTTAGATTCTCCTTAGATGAAGGTCTCCTCAAGTCAAAGG
TGGGATAACTTCCATGGGTTGCTCAGGAAGCCCTCAAGCTCAGATTTACAGTCCCCCAG
GCAGTCCTTTTCAGACTTTCTCCTCTAGGGTTCCTATTTCAGGGACCTCTTACCCTCATA
GGAGGGGGTCATAAACTGAGCAAACACAGACATCACGTTTACCAAAGAACACATGGGTT
TTGCGCAAACTCGGCCTTGGGCTGCAGACATTATCGACCTCATGGTTCAGGACTGTCCA
GCCAAAGGGAGGAGATGTGGGGGAGGACGGGCAAAGGTCTAAAAAGGACCCAGTCTC
AGAGCAAATGCCACCCTCTCCTCATCCAGGCCTTCCTCTTCTCCCTGTCCCACTCCAGC

AGCCCTTGCCCATTCCAGCTTCCAGGCAGGACTCCTGGGTGGAGCACTGGGGGTGGGT
GAAAGGAAGGCAAGTCAGAGGTCCTGGCAGCCAGCTCTGAGCATGCCTCTGCCTCCCA
CACTTGCGTGCCCACAGCTGGTCAGTTTACTGGATGACCAAGCATAGATCTGTCTCATC
TTTTGGAGGGATTACAGAGGGAACAGGTAAAGCCTAGGTTTTTATTAGCCATGAGACCT
CAAAGATGGTTCTGGAAGGATGGAGGGACGGGGTGCCTAAGAAAGAAGAGGCATAAAG
TGTGAGATGGATACAATAGTTCAGTTCTGAGGAGACCATGTGAAGAGACAGCAGAGTAG
GCAGACTACAGCATAAGCAGGCAGGCTCTGTGTCATCTGGGGTGCCAGTTAGGGCCCT
TGTAGGAGATAGAGGACTTTTCAGCTGTCTGTTTTTGCTTCATCAAGAGAACTTAGTGAA
GGAATTATTTACAGAGGTATAGGCAGAGTTAAGGGAACCAGTATGAGATGTTGAGGCCC
CAGGGACTAGCAAGATAGAAAGCCTTTAGGACCCCCTAGTGTTGAAGCAGTTATATCAG
AATGTAGGCAGAGCTGGGGCCATGGAAGGGGGTAGCCAGGTAGTGTAGGGACACAGA
ATAGCCACAGTTACACAGAACCATGACACCTAGACAGAGAGGGAACAGGGATAAGAAAT
GCCCTGACCTCAGCAGGAAGCCAGAGGGCAGGGGAGCTCAGGTGATAGAGCTCAGGC
AAGTCAGCCCTTAAGGGCATAGAGAAAGGCAGAGAAGGACAAAAAATGGATGAAGGTAT
GCAAAGAGAGCTTTAGTAGTTCACCTGGACAACTAAGAAGGACAGGGGCTCACAACAAA
GAGGGGGGTAGGTAAGCCTCTATTTTGGGCAGCAGTGATCTAAACTTTGGTGAATCCAA
AGAAGGGCCTCTCTGGAGATCCACAAAAATTGGGGGAAGGGGTTGTGTCAACTCATCTT
GGAGTGGGGACCATTGAGTAGAAAGGACAGGAAGGCATAGTGGGTTATGGGGTCTATT
AAAGGTGAGCTAAGGGTGTCTTTGCCTGGGAACCAGATGGCATTGCTCATGGTTGGAG
ATGGGTCTGAGTCCCTGGAGTGGGGCTAGCGGGATGGACTAGCGGGATGGACTATGC
CCTAGGAAAGAGGGTAGTGGTCAGGAAGATGGCACAGTGACTTGCTTTAGATGAAGGTT
TCTTCAAGTCAAAGGTGGGGTAATTTCCATAAGATGCTCAGGAAGAGGGAGTCCACATT
CTGGACAGAGAATGAGGTCATTCCCTCCTCTCAAGGAAGTGCACTTCTGTAGGGGCGT
GTTTTCCCATGCAACCTTGGGCTGCCCATACCACACATAGACTAACTGCACCCACAGGC
CTCTACTACCATGTCAGGTATGTCAGTCTTGACAATGTTGCTGTCCCTGTCATAATAGAG

CAGAGACAGGGGGCGCCGGGCCGTGGGTACACAGCATGAGCCCCCTCCAGTGGTGCC
TGCAGCTGTGTTGGCCTTGAGAAGATTGAGCACTGCAGTGTGAAAGGAGGCAGCAATA
CCAGGCATGCCTGCTATGTGTAGTGGGCACTGCCCTATGCAGAAGTTCATGGCGTAGC
CCTCAGGCTGGATGATCCAGTCGTGCCAGCCAATCTCACGGAAGTCCACAAAAAACTCT
TGTCGACAGCACATCCTGGACCCTCCTTGGCAGTCGATGCCTCGTCGGTGAATCTGGT
GTTTGCCCCCAACTCTCACCCGGGCTGCCACAAAAGGCCTATGGGCAGCTCCACCCAG
GATGACTGAGCTCTGGGCTACCTGGCCTTCAAGTACCAGCTCCAGGGTCAGGTGCCCC
TGGCTGCAGGCAGCTTGAGCTTCAGGCCCTAGGGGGAGTTGATGCCAGCCACTGGCAT
CCACCTCCAGCAGGTACTGAGTAGCCAAGGTGAGGTTGGTATTATGTGGACCCAGCAC
AAGGACTCTCACTTTCAAGGTCCAAGTGGTATTGGAAGGGAGCTGCACAAAGAACATGA
GACTGGCCTGCTGGACCTCCCTGTCACCAGCAGTTCTATCAGAGGAGAAGTGAAAATCA
AGACGAGTCTGGTTGATGGTGGAGAGGCCTGTCTCAGCAAAGCTGATGATTTCACATTC
CTGTTCCCTGTTGTCCTCTAGAAGTGCCCCCTGTGGGACCCCGTGGAGGTGCTGCAGT
GCAGTCCTCAAAGCAGCTCTGGACACAGGGCGGTTCAGTGTTGGGCGCTGGGTGAGGT
GCAGCTTGTCCAAGATGCTTCTCTTGGCCAGATCAAGAAGCAGCTCCCGCTGGCTCTCC
AGTTCCAAGGTGGGCCCCCCACATGCTGGACACTGACCGCCAGCTCTGGGAGTGGCCA
CTGTGGTTGGAGCCAGGAGGAGAAAGGCCAGAAGCAATGAGGAGGTCATTGCTGGGG
AAGGCCCTTCTTGAGCAATACAGACTCAGGGCTCAGGGTCTCAACAGCTGTGGTCTCAA
CTCTGTCCTGGCTGCCAGAGGCCCTGGAAGAAGTGT

SEQ ID NO:51

>NM_010565,4 inhibina beta-C (InhbC) Mus musculus, ARNm

GGCCGCTGTATCTCTGACAAAAAGGAGTCATGCCAGTCGGAGGTCAGTCACATTCCTCC
CAGGGTCCCTG

GTGCCCAGGACAGAGTTGAAGCCACTCCCGTTGAGACCCTGAATATAGGCTTTGGGTC
CTTTAAGGAGGC
TATCCTCCAGCAATGGCCTCCTCCTTGCTCCTGGCTCTTCTGTTCCTGACTCCAACCACA
GTAGTGAACC
CCAAAACTGAGGGTCCATGCCCAGCATGTTGGGGTGCCATCTTTGACCTGGAGAGCCA
GCGGGAGCTGCT
TCTCGATTTGGCCAAGAAAAGTATCCTGGACAAGCTGCACCTCAGCCAGCGCCCCATAC
TCAGTCGGCCA
GTGTCCAGAGGGGCTCTCAAGACCGCGCTGCAGCGCCTCCGCGGGCCTCGACGGGAA
ACCCTGTTGGAGC
ATGACCAGAGACAAGAAGAATATGAGATCATCAGCTTTGCTGACACAGACCTCTCCAGC
ATCAACCAGAC
CCGGCTCGAGTTCCACTTCTCTGGTAGAATGGCCAGCGGCATGGAGGTCCGGCAGACC
CGCTTCATGTTC
TTCGTACAGTTCCCCCACAATGCCACCCAGACCATGAATATAAGAGTTCTTGTGCTAAGA
CCATATGACA
CCAACCTCACCTTGACAAGTCAGTACGTGGTGCAGGTGAATGCCAGTGGCTGGTACCA
GCTTCTCCTGGG
ACCTGAAGCTCAAGCTGCTTGCAGCCAGGGACACCTTACTCTGGAGCTGGTACCAGAA
AGCCAGGTGGCC
CACAGTTCCTTGATCCTGGGCTGGTTTTCCCACAGGCCTTTTGTGGCAGCCCAGGTAAG
GGTTGAGGGCA
AGCATCGGGTTCGCCGGCGAGGTATCGATTGCCAGGGGGCGTCCAGGATGTGCTGTC
GACAAGAGTTCTT

CGTAGACTTCCGTGAGATTGGCTGGAATGACTGGATCATCCAGCCTGAAGGCTATGCCA
TGAACTTCTGC
ACTGGGCAGTGCCCACTACATGTGGCAGGCATGCCTGGCATCTCTGCCTCCTTTCACAC
TGCAGTGCTGA
ATCTGCTCAAAGCCAACGCAGCTGCTGGCACCACTGGCAGGGGCTCGTGCTGCGTGCC
TACATCTCGGCG
CCCTCTGTCTTTGCTCTACTATGACAGGGACAGCAACATTGTCAAGACGGATATACCTG
ACATGGTGGTC
GAGGCCTGCGGGTGTAGTTAGCTTATGGGTGATACAGGCTGCCTGAGGTAGAATGGCC
TTCCTCAGGAAG
GGGAAACTCTGTTCCCACTTCTGTCCAGAATGGAAACACCTTTCTAAGCATGCAGACAT
CCCTCTGTGGA
CTTCAGGGGATCCACCTCTAAAGAGAGTCACTAGTGACCAACAGCCTTTCTCTCTCCTG
GGACATGGTTG
ACCCAGTACACCCATCCTCAGCCTTAAGCTAGAGGCTAATCGACTGCCTACCACAAGCA
ATGTCATTTTG
TTCCTGGCAAACACACCCTTAGCTCTCCCTTAGTCAACTATGTAATCTACTCTGCCTCCC
TGACCCTGCC
ACCGGAAGGTTCCTATTCCACGATGATATGCCTTAGTGTCTCCCCTTGAATTCTGTGGCT
CTCCGAAGAA
CCCCTTCATCAGGGTCACTGAAGATTATATTGCTGCCTTCCAAAGAAAGGCTCATCTCTC
AAATCTGGAG
ACCCGAGCCCAGATGTGCTACTAAATAGTGTTCTCTGCCCTCTTCTGCCCTCGGGGGTG
ACATACCAAGT

CTCATTGGTTGGACATTCCTCTAGTTTCCAGCTGAATTTGACCAAAAGGAGACTCCAGTT

GGAAACTAAA

GCCTAGGATAACACAGAAAAACTCCATCAGGCATAGTGGCTCACATGGACAAGTCCAGC

CCTGCACACGA

GAGACTGAGGCCAGCTAGCTCTAGGCTAGCCTGGGTTATGCCATTAAGACCTTTGTCAC

AAAGTAAAAGA

AGGAAGAATGAAAGAA

SEQ ID NO:52 Complemento inverso de SEQ ID NO:51

TTCTTTCATTCTTCCTTCTTTTACTTTGTGACAAAGGTCTTAATGGCATAACCCAGGCTAG

CCTAGAGCTAGCTGGCCTCAGTCTCTCGTGTGCAGGGCTGGACTTGTCCATGTGAGCC

ACTATGCCTGATGGAGTTTTTCTGTGTTATCCTAGGCTTTAGTTTCCAACTGGAGTCTCC

TTTTGGTCAAATTCAGCTGGAAACTAGAGGAATGTCCAACCAATGAGACTTGGTATGTCA

CCCCCGAGGGCAGAAGAGGGCAGAGAACACTATTTAGTAGCACATCTGGGCTCGGGTC

TCCAGATTTGAGAGATGAGCCTTTCTTTGGAAGGCAGCAATATAATCTTCAGTGACCCTG

ATGAAGGGGTTCTTCGGAGAGCCACAGAATTCAAGGGGAGACACTAAGGCATATCATC

GTGGAATAGGAACCTTCCGGTGGCAGGGTCAGGGAGGCAGAGTAGATTACATAGTTGA

CTAAGGGAGAGCTAAGGGTGTGTTTGCCAGGAACAAAATGACATTGCTTGTGGTAGGCA

GTCGATTAGCCTCTAGCTTAAGGCTGAGGATGGGTGTACTGGGTCAACCATGTCCCAG

GAGAGAGAAAGGCTGTTGGTCACTAGTGACTCTCTTTAGAGGTGGATCCCCTGAAGTCC

ACAGAGGGATGTCTGCATGCTTAGAAAGGTGTTTCCATTCTGGACAGAAGTGGGAACAG

AGTTTCCCCTTCCTGAGGAAGGCCATTCTACCTCAGGCAGCCTGTATCACCCATAAGCT

AACTACACCCGCAGGCCTCGACCACCATGTCAGGTATATCCGTCTTGACAATGTTGCTG

TCCCTGTCATAGTAGAGCAAAGACAGAGGGCGCCGAGATGTAGGCACGCAGCACGAGC

CCCTGCCAGTGGTGCCAGCAGCTGCGTTGGCTTTGAGCAGATTCAGCACTGCAGTGTG
AAAGGAGGCAGAGATGCCAGGCATGCCTGCCACATGTAGTGGGCACTGCCCAGTGCAG
AAGTTCATGGCATAGCCTTCAGGCTGGATGATCCAGTCATTCCAGCCAATCTCACGGAA
GTCTACGAAGAACTCTTGTCGACAGCACATCCTGGACGCCCCCTGGCAATCGATACCTC
GCCGGCGAACCCGATGCTTGCCCTCAACCCTTACCTGGGCTGCCACAAAAGGCCTGTG
GGAAAACCAGCCCAGGATCAAGGAACTGTGGGCCACCTGGCTTTCTGGTACCAGCTCC
AGAGTAAGGTGTCCCTGGCTGCAAGCAGCTTGAGCTTCAGGTCCCAGGAGAAGCTGGT
ACCAGCCACTGGCATTCACCTGCACCACGTACTGACTTGTCAAGGTGAGGTTGGTGTCA
TATGGTCTTAGCACAAGAACTCTTATATTCATGGTCTGGGTGGCATTGTGGGGGAACTG
TACGAAGAACATGAAGCGGGTCTGCCGGACCTCCATGCCGCTGGCCATTCTACCAGAG
AAGTGGAACTCGAGCCGGGTCTGGTTGATGCTGGAGAGGTCTGTGTCAGCAAAGCTGA
TGATCTCATATTCTTCTTGTCTCTGGTCATGCTCCAACAGGGTTTCCCGTCGAGGCCCG
CGGAGGCGCTGCAGCGCGGTCTTGAGAGCCCCTCTGGACACTGGCCGACTGAGTATG
GGGCGCTGGCTGAGGTGCAGCTTGTCCAGGATACTTTTCTTGGCCAAATCGAGAAGCA
GCTCCCGCTGGCTCTCCAGGTCAAAGATGGCACCCCAACATGCTGGGCATGGACCCTC
AGTTTTGGGGTTCACTACTGTGGTTGGAGTCAGGAACAGAAGAGCCAGGAGCAAGGAG
GAGGCCATTGCTGGAGGATAGCCTCCTTAAAGGACCCAAAGCCTATATTCAGGGTCTCA
ACGGGAGTGGCTTCAACTCTGTCCTGGGCACCAGGGACCCTGGGAGGAATGTGACTGA
CCTCCGACTGGCATGACTCCTTTTTGTCAGAGATACAGCGGCC

SEQ ID NO:53

>NM_022614,2 subunidad de inhibina beta C (Inhbc) Rattus norvegicus, ARNm

CAGGGTCCCTGGTGGCCAGGACAGAGTTGAAGCTACTCCCGTTGAGACCCTGAACACA
GGCGTTGTGTCC

TTTAAGGAGACCATCCTCCAGCAATGGCCTCCTCCTTGCTCCTGGCTCTTCTGTTCCTG
ACTCTAGCCAC
AGTAGTGAACCTCAAAACTGATGGTCCATGTCCAGCATGTTGGGGTGCCACCTTTGACC
TGGAGAGCCAT
CGGGAGCTCCTTCTCGATTTGGCCAAGAAAAGCATCCTGGACAAGCTGCACCTCAGCC
AGCGCCCCATAC
TCAGTCGGCCTGTGTCCAGAGAGGCCCTCAAGACCGCGCTGCGGCGCCTCCGTGGGA
CTCGAGCGGAAAC
CCTGTTGGAGCATGACCAGAGACAAGAATATGAGATCATCAGCTTTGCTGACACAGGCC
TCTCCAACATC
AACCAAACCCGTCTTGAATTCCATTTCTCTGATAGAACTACTGGTGGTGTGGAGGTCCT
GCAGACCCGTT
TCATGTTCTTCATGCAGCTCCCTCCCAACACCACCCAGACCATGAATATAAGAGTTCTTG
TGCTAAGGCC
ATATGACACCAACCTCACCTTGACAAGCCAGTACATGCTGCAGGTGGATGCCAGTGGCT
GGTACCAGCTT
CTCCTAGGACCCGAAGCTCAAGCTGCTTGCAGTCAGGGGCACCTCACTCTGGAGCTGG
TGCCAGAAAGTC
AGCTGGCCCACAGTTCCTTGATCCTGGATGGGGTTTCCCACAGGCCTTTTGTGGCAGC
CCAGGTAAGAGT
TGAAGGCAAGCATCGGGTACGCCGGCGAGGTATCAACTGCCAGGGGCTGTCCAGGAT
GTGCTGTCGGCAA
GAGTTCTTTGTGGACTTCCGTGAGATTGGCTGGCATGACTGGATCATCCAGCCCGAAGG
CTATGCCATGA

ACTTCTGCACTGGGCAGTGCCCACTACATGTGGCAGGCATGCCTGGCATCTCTGCGTC
CTTTCACACTGC
AGTGCTGAATCTGCTCAAAGCCAACACAGATGCTGGCACTGCCCGCAGGGGCTCATGC
TGCGTGCCTACG
TCTCGGCGCCCTCTGTCTTTGCTCTACTATGACAGGGACAGCAACATTGTCAAGACGGA
TATACCTGACA
TGGTGGTAGAGGCCTGTGGGTGCAGTTAGCTTATGTGTGATATAGGCAGCCTGAGGTA
GAGCAGCAGCCT
GAGGTAGAGCGGCCTTCCCCAGGACGGGGTGACTCTGCTCTGGCTTCTGTCCAGAAAG
TAAGCGCCTTCT
TTCTAAGCATACAGACATCCCTCCGTTGACTCCAGGAGATCCACCTCTAAAGGGAGTCA
CTCATGATCAA
CAGCCTTTCTCTCCCCTTGGACATGGTTGACCCAGTATACCCACATCTTCAGCTAGGCC
AGGGGCTAATC
CACTGCCAACCACAAGCAGTATCATTTCATTTCCAGCAAACACATCCTTAGTTCACCCTT
AGTCAACTAT
GTCACCTACTCTGCCTCCCTGACCTGCCACCTGAGGCTCCCACCGAGATGACGTGCCT
TAGTATCTCCTC
TTGAATTCTATGGCTCTCCCAAGAGTCCTTTCCTCAGCTTCACTAAAGATTATACCGCTG
TCTTCCAAAG
CAAGGCGCAGCTCTCAGATCTCGAGACCCTCACCCAGATGTGCTGCTAAATGCTGTCTG
CACAGCTTCCA
GAGTTCTCTGCCCTCCTCTGCCCTGGTGGGTGGCATACCAAGACTCATCACCTGAACTC
TCCTACCCAAC

TGAACTTGACCAAAGGGAGACTCAGGTTGGAAACAAAATCCCAGGATGATACACGGAAA
AACTCCATTAG
GCACAGTGACATACATGTGTAATTCAAACGCTGCACTTGAGAGACTGAGGCAGGAGGA
GATCTATCGAAA
GGTTGAGACCAACTAGCTGTAGGCTAGCCTGGGCTATGCTGTTAAGACCTTGTCACAAA
GTACAAGAAGG
GAGAATAAAAGAATATTTCCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
A

SEQ ID NO:54 Complemento inverso de SEQ ID NO:53
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGAAATATTCTTTTATTCTCCCT
TCTTGTACTTTGTGACAAGGTCTTAACAGCATAGCCCAGGCTAGCCTACAGCTAGTTGG
TCTCAACCTTTCGATAGATCTCCTCCTGCCTCAGTCTCTCAAGTGCAGCGTTTGAATTAC
ACATGTATGTCACTGTGCCTAATGGAGTTTTTCCGTGTATCATCCTGGGATTTTGTTTCC
AACCTGAGTCTCCCTTTGGTCAAGTTCAGTTGGGTAGGAGAGTTCAGGTGATGAGTCTT
GGTATGCCACCCACCAGGGCAGAGGAGGGCAGAGAACTCTGGAAGCTGTGCAGACAG
CATTTAGCAGCACATCTGGGTGAGGGTCTCGAGATCTGAGAGCTGCGCCTTGCTTTGGA
AGACAGCGGTATAATCTTTAGTGAAGCTGAGGAAAGGACTCTTGGGAGAGCCATAGAAT
TCAAGAGGAGATACTAAGGCACGTCATCTCGGTGGGAGCCTCAGGTGGCAGGTCAGGG
AGGCAGAGTAGGTGACATAGTTGACTAAGGGTGAACTAAGGATGTGTTTGCTGGAAATG
AAATGATACTGCTTGTGGTTGGCAGTGGATTAGCCCCTGGCCTAGCTGAAGATGTGGGT
ATACTGGGTCAACCATGTCCAAGGGGAGAGAAAGGCTGTTGATCATGAGTGACTCCCTT
TAGAGGTGGATCTCCTGGAGTCAACGGAGGGATGTCTGTATGCTTAGAAAGAAGGCGC
TTACTTTCTGGACAGAAGCCAGAGCAGAGTCACCCCGTCCTGGGGAAGGCCGCTCTAC

CTCAGGCTGCTGCTCTACCTCAGGCTGCCTATATCACACATAAGCTAACTGCACCCACA
GGCCTCTACCACCATGTCAGGTATATCCGTCTTGACAATGTTGCTGTCCCTGTCATAGTA
GAGCAAAGACAGAGGGCGCCGAGACGTAGGCACGCAGCATGAGCCCCTGCGGGCAGT
GCCAGCATCTGTGTTGGCTTTGAGCAGATTCAGCACTGCAGTGTGAAAGGACGCAGAG
ATGCCAGGCATGCCTGCCACATGTAGTGGGCACTGCCCAGTGCAGAAGTTCATGGCAT
AGCCTTCGGGCTGGATGATCCAGTCATGCCAGCCAATCTCACGGAAGTCCACAAAGAA
CTCTTGCCGACAGCACATCCTGGACAGCCCCTGGCAGTTGATACCTCGCCGGCGTACC
CGATGCTTGCCTTCAACTCTTACCTGGGCTGCCACAAAAGGCCTGTGGGAAACCCCATC
CAGGATCAAGGAACTGTGGGCCAGCTGACTTTCTGGCACCAGCTCCAGAGTGAGGTGC
CCCTGACTGCAAGCAGCTTGAGCTTCGGGTCCTAGGAGAAGCTGGTACCAGCCACTGG
CATCCACCTGCAGCATGTACTGGCTTGTCAAGGTGAGGTTGGTGTCATATGGCCTTAGC
ACAAGAACTCTTATATTCATGGTCTGGGTGGTGTTGGGAGGGAGCTGCATGAAGAACAT
GAAACGGGTCTGCAGGACCTCCACACCACCAGTAGTTCTATCAGAGAAATGGAATTCAA
GACGGGTTTGGTTGATGTTGGAGAGGCCTGTGTCAGCAAAGCTGATGATCTCATATTCT
TGTCTCTGGTCATGCTCCAACAGGGTTTCCGCTCGAGTCCCACGGAGGCGCCGCAGCG
CGGTCTTGAGGGCCTCTCTGGACACAGGCCGACTGAGTATGGGGCGCTGGCTGAGGT
GCAGCTTGTCCAGGATGCTTTTCTTGGCCAAATCGAGAAGGAGCTCCCGATGGCTCTCC
AGGTCAAAGGTGGCACCCCAACATGCTGGACATGGACCATCAGTTTTGAGGTTCACTAC
TGTGGCTAGAGTCAGGAACAGAAGAGCCAGGAGCAAGGAGGAGGCCATTGCTGGAGG
ATGGTCTCCTTAAAGGACACAACGCCTGTGTTCAGGGTCTCAACGGGAGTAGCTTCAAC
TCTGTCCTGGCCACCAGGGACCCTG

SEQ ID NO:55

>XM_001115940,4 PREVISTO: Subunidad de inhibina beta C (INHBC) de Macaca mulatta, ARNm

TCACCTTTGTCCCCAGGCTTGGCAGCTCACATGGATAACAACTGTCTCCCAACATTGGC
CCAGGGACATG

TCTTTCCCTAAACAAACCAACCTCTCCTCACGTCCCCCACTCTGTACTTTCACTGACTAT
GCGTTGGCAG

ATTCTGCCAAGTTCTACCTGTAACTGGCTTCATTTTCAAGTCAGATGTTTGGCTGCTGCT
CTGTCCCCTG

CAACAAGGAGCCATGCCAGCTGGACACACACTTCTTCCAGGGCCTCTGGCAGCCAGGA
CAGAGTTGAGAC

CACAGCTGTTGAGACCCTGAGCCCTGAGTCTGTGTTGCTCAAGAAGGGCCTCCCCCAG
CAATGACCTCCT

CATTGCTTCTGGCCTTTTTCCTCCTGGCTCCAACCACAGTGGCTACTCCCAGAGCTGGT
GGTCAGTGTCC

AGCATGTGGAGGGCCCACCTTGGAACTGGAAAGCCAGCGGGAGCTGCTTCTTCATCTG
GCCAAGAGAAGC

ATCTTGGACAAGCTGCACCTCAGCCAGCGCCCAACACTGAACCGCCCTGTGTCCAGAG
CTGCTTTGAGGA

CTGCACTGCAGCGCCTCCATGGGGTCCCACAGGGGGCACTTCCGGAGGACAACAGGG
AACAGGAATGTGA

AATCATCAGCTTTGCCGAGACAGGCCTCTCCACCATCAACAAGACTCGTCTTGATTTTCA
CTTCTCCTCT

GATAGAACTGCTGGTGACAGGGAGGTCCAGCAGGCTAGTCTCATGTTCTTTGTGCAGCT
CCCTTCCAATA

CCACTTGGACCTTGAAAGTGAGGGTCCTTGTGCTGGGTCCACATAATACCAACCTCACC

TTGGCTACTCA

GTACCTGCTAGAGGTGGATGCCAGTGGCTGGCATCAACTCCTCCTGGGGCCTGAAGCT

CAAGCTGCCTAT

AGCCAGGGGCACCTGACCCTGGAGCTGGTACCTGAAGGCCAGGTAGCCCAGAGCTCA

GTCATCCTGGGTG

GAGCTGCCCATAGGCCTTTTGTGGCAGCCCGGGTGAGAGTTGGGGGCAAACACCGGAT

TCATCGACGAGG

CATCGACTGCCAAGAAGGGTCCAGGATGTGCTGTCGACAAGAGTTTTTTGTGGACTTCC

GTGAGATTGGC

TGGCACGACTGGATCATCCAGCCTGAGGGCTACGCCATGAACTTCTGCATAGGGCAGT

GCCCACTACATG

TAGCCGGCATGCCTGGAATTGCGGCCTCCTTTCACACTGCAGTGCTCAATCTTCTTAAG

GCCAACACAGC

TGCAGGCACCACTGGAGGGGGCTCATGCTGTGTACCCACAGCCCGGCGCCCCCTGTC

TCTGCTCTACTAT

GACAGGGACAGCAACATTGTCAAGACTGACATACCTGACATGGTAGTAGAGGCCTGCG

GGTGCAGTTAGT

CTATGTGTAGTATGGGCAGCCCAAGGGGGTGTGGGAAAACACTCCCCCACAGAAGTGC

ACTTCCTTGAGA

GGAGGGAATGACCTCATTCTCTGTCCAGAATGTGGACTCCCTCTTCCTGAGCATCTTAT

GGAAATTACCC

CACCTTTGACTTGAAGAAACCTTCATCTAAAAAGAGTCACTGTACCATCTTCCTGACCAC

TACCCTCTTT

CCTAGGGCATGGTCCATCCCGCTAGCCTCACGTGCTTAACCCCGACTCCAGGGACTCA

GACCCATCTCCA

ACGATGAGCAAGGCCATATGGTTCCCAGGCAAAGACACCCTTATCTCACCTTTAATTGA

CCCCATAACCC

ACTATGCCTTCCTGTCCTTTCCACTCGATGGTCCCCACTCCAAGATGAGTTGACACAGC

CCCTTTCCCCG

ATTTTTGTGGATCTCCAGAGAGCCCCTTCTTTGGATTCACCAAAGTTTAGATCACTGCTG

CCCAAAATAG

AGGCTTACGTACCCTCCTC

SEQ ID NO:56 Complemento inverso de SEQ ID NO:55

GAGGAGGGTACGTAAGCCTCTATTTTGGGCAGCAGTGATCTAAACTTTGGTGAATCCAA

AGAAGGGGCTCTCTGGAGATCCACAAAAATCGGGGAAAGGGGCTGTGTCAACTCATCT

TGGAGTGGGGACCATCGAGTGGAAAGGACAGGAAGGCATAGTGGGTTATGGGGTCAAT

TAAAGGTGAGATAAGGGTGTCTTTGCCTGGGAACCATATGGCCTTGCTCATCGTTGGAG

ATGGGTCTGAGTCCCTGGAGTCGGGGTTAAGCACGTGAGGCTAGCGGGATGGACCATG

CCCTAGGAAAGAGGGTAGTGGTCAGGAAGATGGTACAGTGACTCTTTTTAGATGAAGGT

TTCTTCAAGTCAAAGGTGGGGTAATTTCCATAAGATGCTCAGGAAGAGGGAGTCCACAT

TCTGGACAGAGAATGAGGTCATTCCCTCCTCTCAAGGAAGTGCACTTCTGTGGGGGAGT

GTTTTCCCACACCCCCTTGGGCTGCCCATACTACACATAGACTAACTGCACCCGCAGGC

CTCTACTACCATGTCAGGTATGTCAGTCTTGACAATGTTGCTGTCCCTGTCATAGTAGAG

CAGAGACAGGGGGCGCCGGGCTGTGGGTACACAGCATGAGCCCCCTCCAGTGGTGCC

TGCAGCTGTGTTGGCCTTAAGAAGATTGAGCACTGCAGTGTGAAAGGAGGCCGCAATTC

CAGGCATGCCGGCTACATGTAGTGGGCACTGCCCTATGCAGAAGTTCATGGCGTAGCC

CTCAGGCTGGATGATCCAGTCGTGCCAGCCAATCTCACGGAAGTCCACAAAAAACTCTT

GTCGACAGCACATCCTGGACCCTTCTTGGCAGTCGATGCCTCGTCGATGAATCCGGTGT

TTGCCCCCAACTCTCACCCGGGCTGCCACAAAAGGCCTATGGGCAGCTCCACCCAGGA

TGACTGAGCTCTGGGCTACCTGGCCTTCAGGTACCAGCTCCAGGGTCAGGTGCCCCTG

GCTATAGGCAGCTTGAGCTTCAGGCCCCAGGAGGAGTTGATGCCAGCCACTGGCATCC

ACCTCTAGCAGGTACTGAGTAGCCAAGGTGAGGTTGGTATTATGTGGACCCAGCACAAG

GACCCTCACTTTCAAGGTCCAAGTGGTATTGGAAGGGAGCTGCACAAAGAACATGAGAC

TAGCCTGCTGGACCTCCCTGTCACCAGCAGTTCTATCAGAGGAGAAGTGAAAATCAAGA

CGAGTCTTGTTGATGGTGGAGAGGCCTGTCTCGGCAAAGCTGATGATTTCACATTCCTG

TTCCCTGTTGTCCTCCGGAAGTGCCCCCTGTGGGACCCCATGGAGGCGCTGCAGTGCA

GTCCTCAAAGCAGCTCTGGACACAGGGCGGTTCAGTGTTGGGCGCTGGCTGAGGTGCA

GCTTGTCCAAGATGCTTCTCTTGGCCAGATGAAGAAGCAGCTCCCGCTGGCTTTCCAGT

TCCAAGGTGGGCCCTCCACATGCTGGACACTGACCACCAGCTCTGGGAGTAGCCACTG

TGGTTGGAGCCAGGAGGAAAAAGGCCAGAAGCAATGAGGAGGTCATTGCTGGGGGAG

GCCCTTCTTGAGCAACACAGACTCAGGGCTCAGGGTCTCAACAGCTGTGGTCTCAACTC

TGTCCTGGCTGCCAGAGGCCCTGGAAGAAGTGTGTGTCCAGCTGGCATGGCTCCTTGT

TGCAGGGGACAGAGCAGCAGCCAAACATCTGACTTGAAAATGAAGCCAGTTACAGGTA

GAACTTGGCAGAATCTGCCAACGCATAGTCAGTGAAAGTACAGAGTGGGGGACGTGAG

GAGAGGTTGGTTTGTTTAGGGAAAGACATGTCCCTGGGCCAATGTTGGGAGACAGTTGT

TATCCATGTGAGCTGCCAAGCCTGGGGACAAAGGTGA