

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE SNCA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad, de acuerdo con el § 119(e) del título 35 del USC, de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/364,639 presentada el 13 de mayo de 2022, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La descripción se refiere generalmente a la biología y la medicina, y más particularmente se refiere a oligonucleótidos y composiciones que incluyen estos para inhibir o reducir (es decir, modular) la expresión génica de la alfa-sinucleína (SNCA), así como su uso para tratar enfermedades y trastornos asociados con la expresión génica de SNCA.

ANTECEDENTES

Las sinapsis son compartimentos funcionales entre las células donde la información se transmite de una célula a otra en el cerebro. SNCA es una proteína que se encuentra principalmente en el cerebro que regula el tráfico de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores. Entre otras funciones, SNCA actúa como una chaperona molecular para ayudar en el plegamiento de los componentes de fusión sináptica (*por ejemplo*, SNARE). Las mutaciones (*por ejemplo*, inserciones y desapareamientos) en SNCA que alteran la función y expresión de SNCA o la expresión aberrante general de SNCA son causas conocidas de varias enfermedades que afectan al SNC (*por ejemplo*, enfermedad de Parkinson y atrofia de múltiples sistemas). Se necesitan estrategias para dirigir el gen SNCA para prevenir tales enfermedades.

El SNC de los mamíferos es un sistema complejo de tejidos, que incluye células, fluidos y productos químicos que interactúan en concierto para permitir una amplia variedad de funciones, que incluyen movimiento, navegación, cognición, habla, visión y emoción. Desafortunadamente, se conocen una variedad de enfermedades y trastornos del SNC (*por ejemplo*, trastornos neurológicos) y afectan o interrumpen algunas o todas estas funciones. Típicamente, los tratamientos para enfermedades y trastornos del SNC se han limitado a fármacos de micromolécula, anticuerpos y/o a tratamientos adaptativos o de comportamiento. Existe una necesidad continua de desarrollar el tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC asociados con la expresión génica inapropiada.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

Para abordar esta necesidad, la descripción describe composiciones para y métodos para

tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*. La presente descripción se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de oligonucleótidos de ARNi que se dirigen eficazmente y reducen la expresión génica de *SNCA* en tejidos del SNC. Específicamente, se identificaron secuencias diana dentro del ARNm de *SNCA* y se generaron oligonucleótidos que se unen a estas secuencias diana e inhiben la expresión del ARNm de *SNCA*. Tal como se demuestra en la presente, los oligonucleótidos inhibieron la expresión génica de *SNCA* humano y de primate no humano (NHP) en el tejido del SNC. Además, la expresión de ARNm de *SNCA* se redujo en el tejido del SNC asociado con la enfermedad de Parkinson o la atrofia de múltiples sistemas de oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con lípidos. Sin estar limitado por la teoría, los oligonucleótidos descritos en el presente documento son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

Por consiguiente, en algunos aspectos, la descripción proporciona un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión génica de *SNCA*, donde el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido forman una región dúplex, en donde la hebra de antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA* de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y en donde la región de complementariedad tiene al menos aproximadamente 15 nucleótidos contiguos de longitud.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la hebra de sentido tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 nucleótidos. En algunos aspectos, la hebra de sentido tiene una longitud de aproximadamente 18 a aproximadamente 36 nucleótidos. En algunos aspectos, la hebra de antisentido tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos. En algunos aspectos, la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud, y la hebra de antisentido y la hebra de sentido forman una región dúplex de al menos 19 nucleótidos de longitud, opcionalmente al menos 20 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, la región de complementariedad tiene al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud. En algunos aspectos, la región de complementariedad tiene al menos 20 nucleótidos contiguos de longitud.

En otros aspectos, la divulgación proporciona un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ds) para reducir la expresión génica de *SNCA*, donde el oligonucleótido comprende:

(i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 2067-2450 y

(ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región

de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunos aspectos, el extremo 3' de la hebra de sentido comprende un vástago-bucle establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, L es un triciclo o un tetraciclo. En algunos aspectos, L es un tetrabucle. En algunos aspectos, el tetrabucle comprende la secuencia 5'-GAAA-3'. En algunos aspectos, S1 y S2 tienen 1-10 nucleótidos de longitud y tienen la misma longitud. En algunos aspectos, S1 y S2 son de 1 nucleótido, 2 nucleótidos, 3 nucleótidos, 4 nucleótidos, 5 nucleótidos, 6 nucleótidos, 7 nucleótidos, 8 nucleótidos, 9 nucleótidos o 10 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, S1 y S2 tienen 6 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, el vástago-bucle comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

En otros aspectos, los oligonucleótidos comprenden un extremo romo. En algunos aspectos, el extremo romo comprende el extremo 3' de la hebra de sentido. En algunos aspectos, la hebra de sentido tiene 20 a 22 nucleótidos. En algunos aspectos, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la hebra de antisentido comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, el saliente comprende nucleótidos de purina. En algunos aspectos, la secuencia saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunos aspectos, el saliente 3' se selecciona de AA, GG, AG y GA. En algunos aspectos, el saliente es GG o AA. En algunos aspectos, el saliente es GG.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado. En algunos aspectos, el nucleótido modificado comprende una modificación 2'. En algunos aspectos, la modificación 2' es una modificación que se selecciona de 2'-aminoetilo, 2'-fluoro (2'-F), 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O-metoxietilo y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro- β -D-arabinonucleico. En algunos aspectos, la modificación es una modificación 2' que se selecciona de 2'-F y 2'-OMe. En algunos aspectos, de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 23 %, o el 18 %, el 19 %, el 20 %, el 21 %, el 22 % o el 23 %, de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, aproximadamente 38-43 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % o 43 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 %, de los nucleótidos de la hebra de antisentido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, de aproximadamente 25 % a

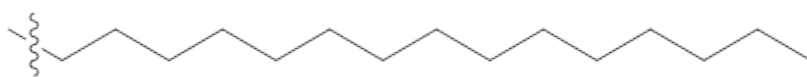
aproximadamente 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 %, de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 %, o 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 %, de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende una modificación 2'-F. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende 20 nucleótidos con las posiciones 1-20 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende una modificación 2'-F. En algunos aspectos, la hebra de antisentido comprende 22 nucleótidos con las posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 comprende una modificación 2'-F. En algunos aspectos, los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-OMe. En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado. En algunos aspectos, el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato. En algunos aspectos, la hebra de antisentido comprende un enlace fosforotioato (i) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (ii) entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, y entre las posiciones 3 y 4, en donde las posiciones se numeran 1-4 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud, y la hebra de antisentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22, en donde las posiciones se numeran 1-22 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, en donde las posiciones se numeran 1-2 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud, y la hebra de sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 18 y 19 y entre las posiciones 19 y 20, en donde las posiciones se numeran de 1-20 de 5' a 3'.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra de antisentido comprende un análogo de fosfato. En algunos aspectos, el análogo de fosfato es fosfonato de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 4'-oximetilfosfonato.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunos aspectos, cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, lípido, colesterol o polipéptido. En algunos aspectos, el vástago-bucle comprende uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con uno o más nucleótidos del vástago-bucle. En algunos

aspectos, el uno o más ligandos de direccionamiento se conjugan con uno o más nucleótidos del bucle. En algunos aspectos, el bucle comprende 4 nucleótidos numerados 1-4 de 5' a 3', en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprenden, cada uno, uno o más ligandos de direccionamiento, en donde los ligandos de direccionamiento son iguales o diferentes. En algunos aspectos, cada ligando de direccionamiento comprende un resto de N-acetilgalactosamina (GalNAc). En algunos aspectos, el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente. En algunos aspectos, hasta 4 nucleótidos de L del vástago-bucle se conjugan cada uno con un resto de GalNAc monovalente.

En otros aspectos, el uno o más ligandos de direccionamiento es un resto lipídico. En algunos aspectos, el resto lipídico se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunos aspectos, el resto lipídico es una cadena de hidrocarburo. En algunos aspectos, la cadena de hidrocarburo es una cadena de hidrocarburo C_8 - C_{30} . En algunos aspectos, la cadena de hidrocarburo es una cadena de hidrocarburo C_{16} . En algunos aspectos, la cadena de hidrocarburo está representada por:



. En algunos aspectos, el resto lipídico se conjuga con el carbono 2' del anillo de ribosa del nucleótido del extremo 5'.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de *SNCA* en las posiciones de nucleótidos 2-8 de la hebra de antisentido, en la que las posiciones de nucleótidos se numeran de 5' a 3'. En algunos aspectos, la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de *SNCA* en las posiciones de nucleótidos 2-11 de la hebra de antisentido, en donde las posiciones de nucleótidos se numeran de 5' a 3'. En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681. En algunos aspectos, la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606. En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;

- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1553, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1588. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1560, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1595. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1564, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1599. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1551, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1570, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1605. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1681, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos que se selecciona de

las SEQ ID NO: 1588, 1595, 1599, 1586 y 1605. En algunos aspectos, la hebra de sentido tiene una longitud de 36 nucleótidos. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551 y 1570.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1607-1641 y 1682. En algunos aspectos, la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1642-1676.

En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1607 y 1642, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1608 y 1643, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1609 y 1644, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1611 y 1646, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1612 y 1647, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1613 y 1648, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1615 y 1650, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1617 y 1652, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1618 y 1653, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1619 y 1654, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1620 y 1655, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1624 y 1659, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1625 y 1660, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1626 y 1661, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1627 y 1662, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1628 y 1663, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;

- y) SEQ ID NO: 1631 y 1666, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1632 y 1667, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1633 y 1668, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1637 y 1672, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1638 y 1673, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1639 y 1674, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1641 y 1676, respectivamente; y,
- jj) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y,
- m) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

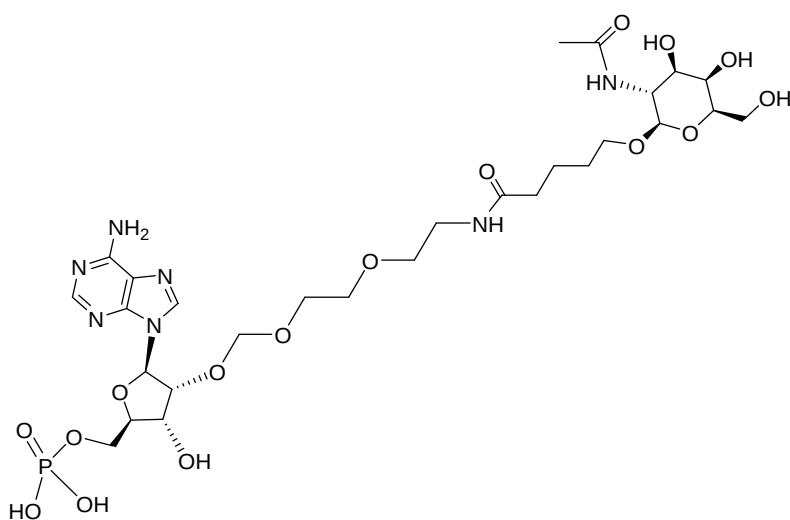
En algunos aspectos, la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se

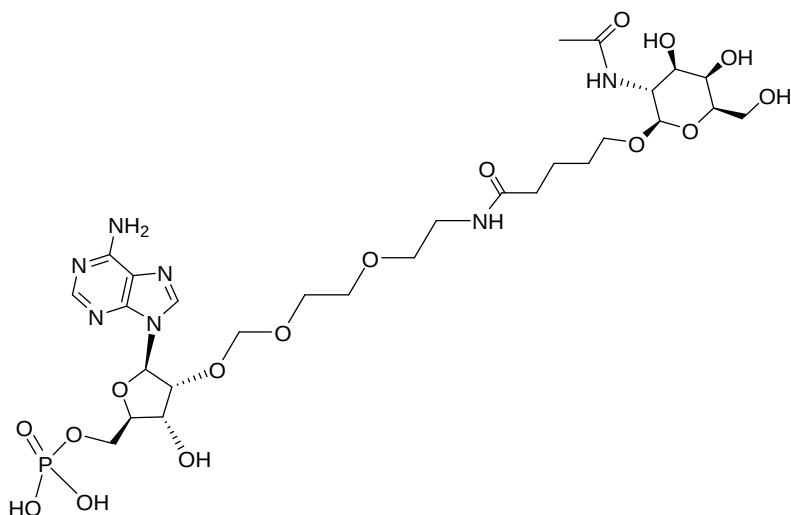
establece en la SEQ ID NO: 1623, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1658. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1630, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1665. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1634, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1669. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1621, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1656. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1640, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1676. En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1682, y la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1656.

En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mCs][mA][fG][mC][fA][mG][mU][fG][mA][fU][mU][fG][fA][mA][fG][mU][fA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1623), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fA][fU][fA][mC][fU][mU][mC][fA][mA][mU][mC][fA][mC][fU][mG][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1658), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y en donde adema-GalNAc =

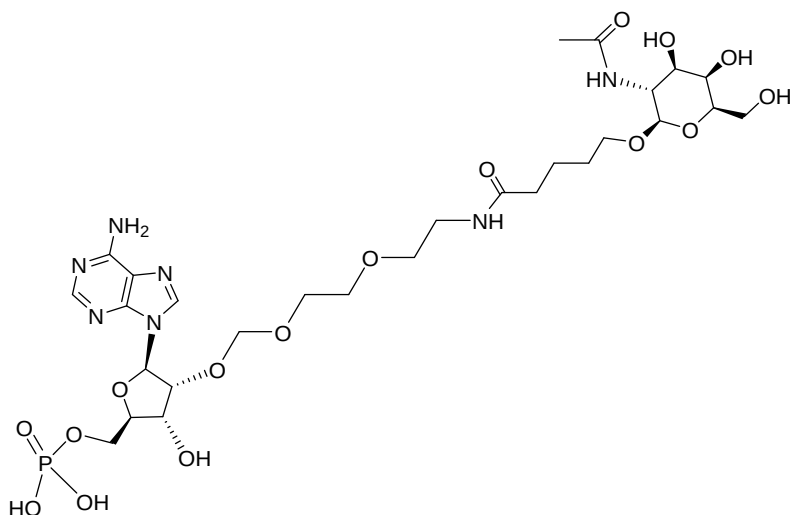


En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mG][fA][mG][fC][mA][mA][fG][mU][fG][mA][fC][fA][mA][fA][mU][fG][mU][mU]

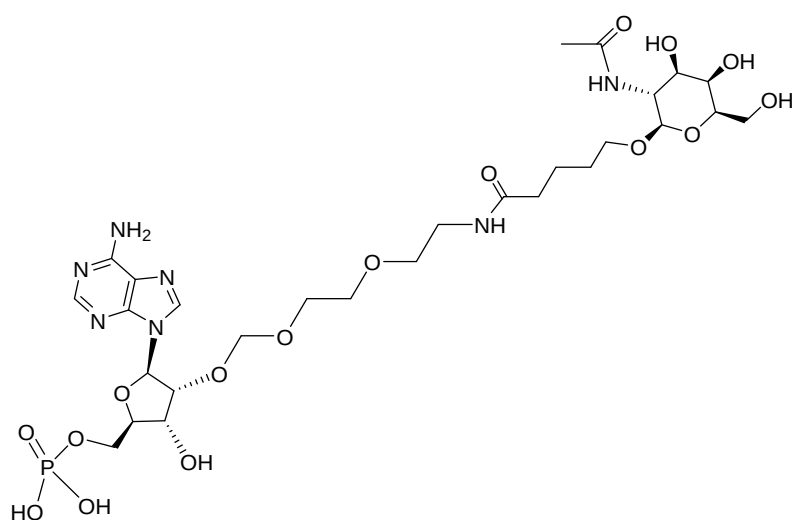
[mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1630), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fA][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fU][mC][mA][mC][fU][mU][fG][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1665), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y en donde ademA-GalNAc =



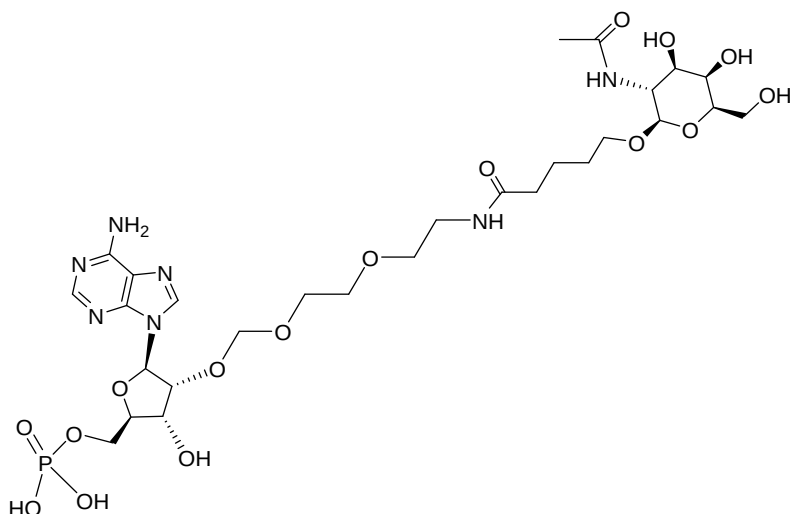
En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mG][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mC][fA][mU][fU][fU][mC][fU][mC][fA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1634), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fU][fG][mA][fG][mA][mA][fA][mU][mG][mU][fC][mA][fU][mG][mA][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1669), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y en donde ademA-GalNAc =



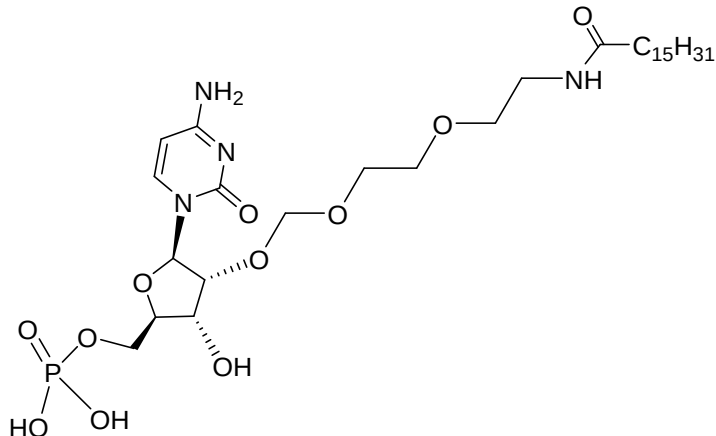
En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mCs][mA][fG][mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1621), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y en donde ademA-GalNAc =



En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mG][fU][mU][fG][mU][mU][fA][mG][fU][mG][fA][fU][mU][fU][mG][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1640), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mA][mU][fC][mA][mC][mU][fA][mA][fC][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1675), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y en donde ademA-GalNAc =



En algunos aspectos, la hebra de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[ademCs-C₁₆][mA][fG][mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mAs][mAs][mA]-3' (SEQ ID NO: 1682), y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato y [ademCs-C₁₆]=



En algunos aspectos, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de ARNi descrito en la presente y un portador, agente de administración o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido de un ARNi descrito en la presente, o composición farmacéutica de este, para tratar así al sujeto.

En aspectos adicionales, la descripción proporciona un método para administrar un

oligonucleótido a un sujeto, donde el método comprende administrarle una composición farmacéutica descrita en la presente al sujeto.

En aún otros aspectos, la divulgación proporciona un método para reducir la expresión génica de *SNCA* en una célula, una población de células o un sujeto, donde el método comprende la etapa de:

i. poner en contacto la célula o la población de células con un oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica descrita en la presente; o

ii. administrar al sujeto un oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica descrita en la presente.

En algunos aspectos, reducir la expresión génica de *SNCA* comprende reducir una cantidad o nivel de ARNm de *SNCA*, una cantidad o nivel de proteína *SNCA*, o ambos. En algunos aspectos, el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*. En algunos aspectos, la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA* es atrofia multisistémica, demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, un oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica descrita en el presente documento, la expresión génica de *SNCA* se reduce en el tejido de una o más regiones del SNC, en donde el tejido está asociado con la enfermedad de Parkinson. En algunos aspectos, el tejido asociado con la enfermedad de Parkinson se selecciona de: putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia y médula. En algunos aspectos, la expresión génica de *SNCA* se reduce en el tejido de una o más regiones del SNC, en donde el tejido está asociado con atrofia sistémica múltiple. En algunos aspectos, el tejido asociado con atrofia multisistémica se selecciona de: nucleasa caudada, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, corteza cerebelosa, sustancia blanca cerebelosa, médula, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar. En algunos aspectos, la expresión génica de *SNCA* se reduce en una o más regiones del SNC que se seleccionan de: médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globus pallidus, mesencéfalo tegmentum, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca del cerebelo y núcleo dentado del cerebelo. En algunos aspectos, la expresión génica de *SNCA* se reduce en una o más regiones del SNC que se seleccionan de: médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico corteza motora, globus pallidus, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa,

núcleo dentado cerebeloso, ganglio de la raíz dorsal L1 (DRG), L2 DRG, L3 DRG, L4 DRG, L5 DRG, L6 DRG, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, médula, corteza cerebelosa y sustancia blanca cerebelosa.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido de ARNi, o composición farmacéutica, se administra en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

En otros aspectos, la descripción proporciona el uso de un oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica descrita en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

En aspectos adicionales, la divulgación proporciona un oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso, o adaptable para su uso, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA*.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un kit que comprende un oligonucleótido de ARNi descrito en el presente documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional y un prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA*.

En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* es atrofia multisistémica, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de *SNCA* humano que permanece en el hígado de ratones que expresan de forma exógena *SNCA* humano (modelo de inyección hidrodinámica) después del tratamiento con oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con GalNAc. Los ratones CD-1 se dosificaron por vía subcutánea con 3 mg/kg del oligonucleótido que actúa sobre *SNCA* conjugado con GalNAc indicado formulado en PBS. Tres días después de la dosis, los ratones se inyectaron hidrodinámicamente (HDI) con un plásmido de ADN que codifica *SNCA* humano. El nivel de ARNm de *SNCA* humano se determinó a partir de hígados recogidos 24 horas después. Hs-Mf = constructo es específico de *SNCA* humana y de mono. Hs-Mf-Mm = la construcción es específica de *SNCA* humana, de mono y de ratón. El *SNCA*-291 se usó como control de referencia.

Las Figuras 2A y 2B proporcionan gráficos que representan la respuesta a la dosis de oligonucleótidos de *SNCA* conjugados con GalNAc que se seleccionan en función de la eficacia inhibidora mostrada en las **Figuras 1A-1B**. El porcentaje (%) de ARNm de *SNCA*

que quedaba en el tejido hepático se midió en ratones CD-1 HDI como se describe en **las Figuras 1A-1B**. Después de la inyección con 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg o 3 mg/kg del oligonucleótido SNCA conjugado con GalNAc indicado, se determinó el porcentaje (%) de ARNm restante en dos cohortes, **Figura La Figura 2A y la Figura 2B**. Hs-Mf = constructo es específico de SNCA humana y de mono. Hs-Mf-Mm= la construcción es específica de SNCA humana, de mono y de ratón.

Las Figuras 3A-3S proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de SNCA de primate no humano (NHP; Mf) que permanece en el SNC de NHP después del tratamiento con oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc. Los NHP se dosificaron mediante inyección intracisterna magna (i.c.m) con 50 mg del oligonucleótido que actúa sobre SNCA conjugado con GalNAc indicado formulado en líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF) los días de estudio 0 y 7. El nivel de ARNm de SNCA se determinó en relación con el porcentaje (%) de ARNm de SNCA que quedaba en los animales tratados con aCSF. Los tejidos nerviosos centrales medidos incluyeron la corteza frontal (**Figura 3A**), núcleo caudado (**Figura 3B**), hipocampo (**Figura 3C**), cerebro medio (**Figura 3D**), corteza parietal (**Figura 3E**), corteza occipital (**Figura 3F**), tálamo (**Figura 3G**), corteza temporal (**Figura 3H**), cerebelo (**Figura 3I**), tronco encefálico (**Figura 3J**), médula espinal cervical (**Figura 3K**), médula espinal torácica (**Figura 3L**), médula espinal lumbar (**Figura 3M**), ganglio de la raíz dorsal L1 (DRG) (**Figura 3N**), L2 DRG (**Figura 3O**), L3 DRG (**Figura 3P**), L4 DRG (**Figura 3Q**), L5 DRG (**Figura 3R**) y DRG L6 (**Figura 3S**). GaLXC = oligonucleótido que actúa sobre SNCA conjugado con GalNAc.

Las Figuras 4A-4B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de SNCA de primate no humano (NHP; Mf) restante (**Figura 4A**) y la concentración de oligonucleótido (**Figura 4B**) en el tejido del SNC de NHP asociado con la enfermedad de Parkinson. Los NHP se administraron por vía intratecal aCSF o SNCA-B15 conjugados con un lípido C₁₆. Se recogió el tejido y se analizó 28 días después de la administración del oligonucleótido.

Las Figuras 5A-5B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de SNCA de primate no humano (NHP; Mf) restante (**Figura 5A**) y la concentración de oligonucleótido (**Figura 5B**) en el tejido del SNC del NHP asociado con la Atrofia de Sistemas Múltiples. Los NHP se administraron por vía intratecal aCSF o SNCA-B15 conjugados con un lípido C₁₆. Se recogió el tejido y se analizó 28 días después de la administración del oligonucleótido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

De acuerdo con algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos que reducen

la expresión génica de *SNCA* en el SNC. En algunas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados en la presente se diseñan para tratar enfermedades asociadas con la expresión de *SNCA* en el SNC. En otras modalidades, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión de *SNCA* mediante la reducción de la expresión génica de *SNCA* en células (*por ejemplo*, células del SNC).

Inhibidores de oligonucleótidos de la expresión de *SNCA*

La divulgación proporciona, *entre otros*, oligonucleótidos que inhiben la expresión génica de *SNCA* (*por ejemplo*, oligonucleótidos de ARNi). En algunas modalidades, un oligonucleótido que inhibe la expresión génica de *SNCA* se dirige a un ARNm de *SNCA*.

Secuencias diana *SNCA*

En algunas modalidades, un oligonucleótido de la presente (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) se dirige a una secuencia diana que comprende un ARNm de *SNCA*. En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en la presente se dirige a una secuencia objetivo dentro de una secuencia de ARNm de *SNCA*.

En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en la presente corresponde a una secuencia objetivo dentro de una secuencia de ARNm de *SNCA*. En algunas modalidades, el oligonucleótido, o una porción, fragmento o cadena de este (*por ejemplo*, una hebra de antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido de ARNi de ds) se une o se hibrida con una secuencia diana que comprende ARNm de *SNCA*, inhibiendo así la expresión génica de *SNCA*.

En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a una secuencia diana de *SNCA* con el fin de inhibir la expresión génica de *SNCA* *in vivo*. En algunas modalidades, la cantidad o el grado de inhibición de la expresión génica de *SNCA* por un oligonucleótido que actúa sobre una secuencia diana de *SNCA* se correlaciona con la potencia del oligonucleótido. En algunas modalidades, la cantidad o el grado de inhibición de la expresión génica de *SNCA* por un oligonucleótido que actúa sobre una secuencia diana de *SNCA* se correlaciona con la cantidad o el grado de beneficio terapéutico en un sujeto o paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* tratada con el oligonucleótido. Mediante el examen de la secuencia de nucleótidos de los ARNm que codifican *SNCA*, incluidos los ARNm de múltiples especies diferentes (*por ejemplo*, humanos, monos cynomolgus y ratones; véase, *por ejemplo*, el Ejemplo 1) y como resultado de pruebas *in vitro* e *in vivo* (véanse, *por ejemplo*, los Ejemplos 2-5), se ha descubierto que ciertas secuencias de nucleótidos de ARNm de *SNCA* son más susceptibles que otras a la inhibición basada en oligonucleótidos y, por lo tanto, son útiles como secuencias diana para los oligonucleótidos en

el presente documento. En algunas modalidades, una hebra de sentido de un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) descrito en la presente comprende una secuencia diana de SNCA. En algunas modalidades, una porción o región de la hebra de sentido de un oligonucleótido ds descrito en la presente comprende una secuencia diana de SNCA. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955. En algunas modalidades, una secuencia diana de SNCA comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1865. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1721. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1847. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1846. En algunas modalidades, la secuencia diana de SNCA comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1955.

Secuencias que actúan sobre SNCA

En algunas modalidades, un oligonucleótido de la presente descripción tiene una región de complementariedad con ARNm de SNCA (*por ejemplo*, dentro de una secuencia diana de ARNm de SNCA) con el fin de dirigirse al ARNm en células e inhibir su expresión. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento de SNCA (*por ejemplo*, una hebra de antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido ds) que tiene una región de complementariedad que se une o hibrida con la secuencia diana de SNCA mediante emparejamiento de bases complementarias (Watson-Crick). La secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es generalmente de longitud y contenido de bases adecuados para permitir la unión o hibridación del oligonucleótido (o una cadena de este) a un ARNm de SNCA con el fin de inhibir su expresión. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es de al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al

menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 16, al menos aproximadamente 17, al menos aproximadamente 18, al menos aproximadamente 19, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 21, al menos aproximadamente 22, al menos aproximadamente 23, al menos aproximadamente 24, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 26, al menos aproximadamente 27, al menos aproximadamente 28, al menos aproximadamente 29 o al menos aproximadamente 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 (*por ejemplo*, de 12 a 30, de 12 a 22, de 15 a 25, de 17 a 21, de 18 a 27, de 19 a 27 o de 15 a 30) nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene aproximadamente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de

cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene 24 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad (*por ejemplo*, una hebra de antisentido o una hebra guía de un oligonucleótido ds) que es completamente complementaria a una secuencia diana de SNCA. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad es parcialmente complementaria a una secuencia diana de SNCA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955. En algunas

modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1865. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1721. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1847. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1846. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1955. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de la SEQ ID NO: 1721. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de la SEQ ID NO: 1847. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de la SEQ ID NO: 1846. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de la SEQ ID NO: 1955.

En algunas modalidades, el oligonucleótido en la presente comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de SNCA, en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia de nucleótidos contigua de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia de nucleótidos contigua de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia de nucleótidos contigua de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864, y 1955, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene 19 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) es complementaria a nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y abarca toda la longitud de una hebra de antisentido. En algunas modalidades, la secuencia

de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y abarca una porción de toda la longitud de una hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una región de complementariedad (*por ejemplo*, en una hebra de antisentido de un oligonucleótido ds) que es al menos parcialmente (*por ejemplo*, completamente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que abarca los nucleótidos 1-20 de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y abarca toda la longitud de una hebra de antisentido. En algunas modalidades, la región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y abarca una porción de toda la longitud de una hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una región de complementariedad (*por ejemplo*, en una hebra de antisentido de un oligonucleótido ds) que es al menos parcialmente (*por ejemplo*, completamente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que abarca los nucleótidos 1 a 19 de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene uno o más emparejamientos erróneos de pares de bases (pb) con la secuencia objetivo de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc., desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente siempre que se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad para unirse o hibridarse con el ARNm de SNCA en condiciones de hibridación apropiadas y/o la capacidad del oligonucleótido para inhibir la expresión génica de SNCA. Alternativamente, en algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad comprende no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente siempre que se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad para unirse o hibridarse con el ARNm de SNCA en condiciones de hibridación apropiadas y/o la capacidad del oligonucleótido para inhibir la expresión génica de SNCA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 1 desapareamiento con la secuencia objetivo correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido

comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 2 desapareamientos con la secuencia objetivo correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 3 desapareamientos con la secuencia objetivo correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 4 desapareamientos con la secuencia objetivo correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 5 desapareamientos con la secuencia objetivo correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad más de un desapareamiento (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5 o más desapareamientos) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (*por ejemplo*, todos) de los desapareamientos se colocan consecutivamente (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5 o más desapareamientos en una fila), o en donde los desapareamientos se intercalan en cualquier posición a lo largo de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad más de un desapareamiento (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5 o más desapareamientos) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (*por ejemplo*, todos) de los desapareamientos se colocan consecutivamente (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5 o más desapareamientos en una fila), o en donde al menos uno o más pares de bases no desapareados se ubican entre los desapareamientos, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, *etc.*, emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822,

1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc., desapareamientos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc., desapareamientos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc., emparejamientos erróneos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de *SNCA* correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido

comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1865, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1865, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1721, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1721, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1847, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, etc. emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1847, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1846, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente

3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, *etc.* emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1846, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta aproximadamente 1, hasta aproximadamente 2, hasta aproximadamente 3, hasta aproximadamente 4, hasta aproximadamente 5, *etc.* emparejamientos erróneos con la secuencia diana de SNCA correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1955, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desapareamientos con la secuencia diana de SNCA correspondiente.

Tipos de oligonucleótidos

Una variedad de tipos y/o estructuras de oligonucleótidos son útiles para dirigirse a ARNm de SNCA en los métodos en el presente documento que incluyen, de modo no taxativo, oligonucleótidos de ARNi, oligonucleótidos antisentido, miARN, *etc.* Se contempla cualquiera de los tipos de oligonucleótidos descritos en el presente documento o en otro lugar para su uso como marco para incorporar una secuencia de direccionamiento de ARNm de SNCA en el presente documento con el fin de inhibir la expresión génica de SNCA.

En algunas modalidades, los oligonucleótidos de la presente inhiben la expresión génica de SNCA al participar en las rutas de interferencia de ARN (ARNi) cadena arriba o cadena abajo de la participación de Dicer (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi). Por ejemplo, se han desarrollado oligonucleótidos de ARNi con cada cadena que tiene tamaños de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos con al menos un saliente 3' de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 nucleótidos (*ver, por ejemplo*, la patente estadounidense n.º 8,372,968). También se han desarrollado oligonucleótidos más largos que son procesados por Dicer para generar productos de ARNi activos (*ver, por ejemplo*, la patente estadounidense n.º 8,883,996). Trabajos adicionales produjeron oligonucleótidos ds extendidos en los que al menos un extremo de al menos una cadena se extiende más allá de una región de direccionamiento dúplex, incluyendo estructuras en las que una de las cadenas

incluye una estructura tetrabucle termodinámicamente estabilizante (*ver, por ejemplo*, las Patentes estadounidenses n.º 8,513,207 y 8,927,705, así como la Publicación de Solicitud de Patente internacional n.º WO 2010/033225). Dichas estructuras pueden incluir extensiones monocatenarias (ss) (en uno o ambos lados de la molécula), así como extensiones ds.

En algunas modalidades, los oligonucleótidos se acoplan con la ruta de ARNi cadena abajo de la participación de Dicer (*por ejemplo*, escisión de Dicer). En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un saliente (*por ejemplo*, de 1, 2 o 3 nucleótidos de longitud) en el extremo 3' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido (*por ejemplo*, ARNip) comprende una hebra de antisentido de 21 nucleótidos que es antisentido con respecto a un ARNm diana (*por ejemplo*, ARNm de SNCA) y una hebra de sentido pasajera complementaria, en la que ambas hebras se hibridan para formar un dúplex de 19 pb y salientes de 2 nucleótidos en uno o ambos extremos 3'. También se contemplan diseños de oligonucleótidos más largos que incluyen oligonucleótidos que tienen una hebra de antisentido de 23 nucleótidos y una hebra pasajera de 21 nucleótidos, donde hay un extremo romo en el lado derecho de la molécula (extremo 3' de la hebra de sentido/extremo 5' de la hebra de antisentido) y una hebra de antisentido de dos nucleótidos 3' en el saliente del lado izquierdo de la molécula (extremo 5' de la hebra de sentido/extremo 3' de la hebra de antisentido). En tales moléculas, hay una región dúplex de 21 pb. *Ver, por ejemplo*, las Patentes estadounidenses n.º 9,012,138; 9,012,621 y 9,193,753.

En algunas modalidades, el oligonucleótido en la presente comprende hebras de sentido y antisentido que tienen ambas en el intervalo de aproximadamente 17 a aproximadamente 36 (*por ejemplo*, 17 a 26, 20 a 25 o 21-23) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud y una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud, donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende hebras de sentido y antisentido que están ambas en el intervalo de aproximadamente 19 a aproximadamente 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido son de igual longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende hebras de sentido y antisentido, de modo que haya un saliente 3' en la hebra de sentido o en la hebra de antisentido, o tanto en la hebra de sentido como antisentido. En algunas modalidades, para oligonucleótidos que tienen hebras de sentido y antisentido que están ambas en el intervalo de aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud, un saliente 3' en las hebras de sentido, antisentido o ambas hebras tiene 1 o 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una hebra de antisentido de 22 nucleótidos y una hebra de sentido de 20 nucleótidos, donde hay un

extremo romo en el lado derecho de la molécula (extremo 3' de la hebra de sentido/extremo 5' de la hebra de antisentido) y un saliente de hebra de antisentido 3' de 2 nucleótidos en el lado izquierdo de la molécula (extremo 5' de la hebra de sentido/extremo 3' de la hebra de antisentido). En tales moléculas, hay una región dúplex de 20 pb.

Otros diseños de oligonucleótidos para su uso con las composiciones y métodos en el presente documento incluyen: Los ARNip de 16 unidades (*ver, por ejemplo*, NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), ARNhc (*por ejemplo*, que tienen 19 pb o vástagos más cortos; *ver, por ejemplo*, Moore *et al.* (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:141-58), ARNsi romos (*por ejemplo*, de 19 pb de longitud; *ver, por ejemplo*, Kraynack & Baker (2006) RNA 12:163-76), ARNsi asimétricos (ARNai; *ver, por ejemplo*, Sun *et al.* (2008) Nat. Biotechnol. 26:1379-82), ARNip de dúplex más corto asimétrico (*ver, por ejemplo*, Chang *et al.* (2009) Mol. Ther. 17:725-732), ARNip de horquilla (*ver, por ejemplo*, Hohjoh (2004) FEBS Lett. 557:193-98), ARNip monocatenarios (Elsner (2012) Nat. Biotechnol. 30:1063), ARNip circulares en forma de mancuerna (*ver, por ejemplo*, Abe *et al.* (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:15108-09), y ARN interferente segmentado internamente pequeño (ARNip; *ver, por ejemplo*, Bramsen *et al.* (2007) Nucleic Acids Res. 35:5886-97). Otros ejemplos no taxativos de diseños de oligonucleótidos que pueden usarse en algunas modalidades para reducir o inhibir la expresión génica de SNCA son microARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc) y ARNip corto (*ver, por ejemplo*, Hamilton *et al.* (2002) EMBO J. 21:4671-79; *ver también* la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2009/0099115).

Aún, en algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir o inhibir la expresión génica de SNCA en la presente es ss. Las estructuras de este tipo pueden incluir, de modo no taxativo, moléculas de ARNi de ss. Los esfuerzos recientes han demostrado la actividad de las moléculas de ARNi ss (*ver, por ejemplo*, Matsui *et al.* (2016) Mol. Ther. 24:946-955). Sin embargo, en algunas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido (ASO). Un oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido ss que tiene una secuencia de nucleobases y que, cuando se escribe o se representa en la dirección 5'a 3', comprende el complemento inverso de un segmento dirigido de un ácido nucleico particular y se modifica adecuadamente (*por ejemplo*, como un gapmer) para inducir la escisión mediada por RNasaH de su ARN objetivo en células o (*por ejemplo*, como un mezclador) para inhibir la traducción del ARNm objetivo en células. Los ASO para su uso en el presente documento pueden modificarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica que incluye, por ejemplo, como se muestra en la patente estadounidense n.º 9,567,587 (que incluye, *por ejemplo*, longitud, restos de azúcar de la nucleobase (pirimidina, purina) y alteraciones de la porción heterocíclica de la nucleobase). Además, los ASO se han utilizado durante décadas para

reducir la expresión de genes diana específicos (*ver, por ejemplo, Bennett et al. (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105*).

En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido (ASO) comparte una región de complementariedad con ARNm de SNCA. En algunas modalidades, el ASO se dirige a diversas áreas del SNCA humano identificado como NM_000345,3. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 nucleótidos. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de 15-25 nucleótidos. En algunas modalidades, el ASO tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el ASO es complementario a cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, el ASO tiene al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el ASO tiene al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el ASO tiene al menos 20 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el ASO difiere en 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia diana.

Oligonucleótidos de ARNi bicatenario

En algunos aspectos, la divulgación proporciona oligonucleótidos de ARNi de ds para dirigirse a ARNm de SNCA e inhibir la expresión génica de SNCA (*por ejemplo, a través de la vía de ARNi*) que comprende una hebra de sentido (también denominada en el presente documento hebra pasajera) y una hebra de antisentido (también denominada en el presente documento hebra guía). En algunas modalidades, la hebra de sentido y la hebra de antisentido son hebras separadas y no están unidas covalentemente. En algunas modalidades, la hebra de sentido y la hebra de antisentido están unidas covalentemente. En algunas modalidades, la hebra de sentido y la hebra de antisentido forman una región dúplex, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido, o una porción de estas, se unen entre sí de manera complementaria (*por ejemplo, mediante apareamiento de bases de Watson-Crick*).

En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene una primera región (R1) y una segunda región (R2), en donde R2 comprende una primera subregión (S1), un bucle (L) tal como un tetrabucle (tetraL) o tribucle (triL), y una segunda subregión (S2), en donde L se encuentra entre S1 y S2, y en donde S1 y S2 forman un segundo dúplex (D2). D2 puede tener varias longitudes. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 pb. En algunas modalidades, D2 tiene 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5 o 4-5 pb de longitud. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 pb. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de 6 pb.

En algunas modalidades, R1 de la hebra de sentido y la hebra de antisentido forman un primer dúplex (D1). En algunas modalidades, D1 tiene al menos aproximadamente 15 (*por ejemplo, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos*

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

En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene una longitud de 36 nucleótidos y las posiciones se numeran de 1-36 de 5' a 3'. En algunas modalidades, la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud y las posiciones se numeran 1-22 de 5' a 3'. En algunas modalidades, los números de posición descritos en el presente documento se adhieren a este formato de numeración.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de las SEQ ID NO: 1683-2066 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2450.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan de:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;

- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan de:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;

- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan de:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1553 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1588. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1560 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1595. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1564 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1599. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1551 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1586. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1570 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1605. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1681 y la hebra de antisentido comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1586.

Debe apreciarse que, en algunas modalidades, se puede hacer referencia a las secuencias presentadas en el Listado de Secuencias al describir la estructura del oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) u otro ácido nucleico. En tales modalidades, el oligonucleótido real u otro ácido nucleico puede tener uno o más nucleótidos alternativos (*por*

ejemplo, un homólogo de ARN de un nucleótido de ADN o un homólogo de ADN de un nucleótido de ARN) y/o uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces internucleotídicos modificados y/o una o más modificaciones cuando se compara con la secuencia especificada mientras conserva esencialmente las mismas propiedades complementarias o similares que la secuencia especificada.

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNi en la presente comprende una hebra de sentido de 25 nucleótidos y una hebra de antisentido de 27 nucleótidos que, cuando actúa sobre una enzima Dicer, da como resultado una hebra de antisentido que se incorpora en el complejo de silenciamiento inducido por ARN maduro (RISC). En algunas modalidades, la hebra de sentido de 25 nucleótidos comprende una secuencia que se selecciona de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, la hebra de antisentido de 27 nucleótidos comprende una secuencia que se selecciona de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, la hebra de sentido es más larga que 27 nucleótidos (*por ejemplo*, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra de sentido es más larga que 25 nucleótidos (*por ejemplo*, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1683-2066, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 27 nucleótidos (*por ejemplo*, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1683-2066, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 25 nucleótidos (*por ejemplo*, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos).

En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un extremo 5' que es termodinámicamente menos estable en comparación con el otro extremo 5'. En algunas modalidades, se proporciona un oligonucleótido de ARNi asimétrico que comprende un extremo romo en el extremo 3' de una hebra de sentido y un saliente 3' en el extremo 3' de una hebra de antisentido. En algunas modalidades, el saliente 3' en la hebra de antisentido tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 nucleótidos (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 nucleótidos de longitud). Típicamente, el oligonucleótido tiene un saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido. Sin embargo, son posibles otros salientes. En algunas modalidades, el saliente es un saliente 3' que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 6, de 2 a 5, de 2 a 4, de 2 a 3, de 3 a 6, de 3 a 5, de 3 a 4, de 4 a 6, de 4 a 5, de 5 a 6 nucleótidos o de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En otras modalidades, el saliente es un saliente 5' que comprende una longitud de entre 1 y 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 6, de 2 a 5, de 2 a 4, de 2 a 3, de 3 a 6, de 3 a 5, de 3 a 4, de 4 a 6, de 4 a

5, de 5 a 6 nucleótidos o de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos.

En algunas modalidades, dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido se modifican. En algunas modalidades, los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido son complementarios con el ARNm diana (*por ejemplo*, ARNm de SNCA). En algunas modalidades, los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido no están emparejados. En algunas modalidades, los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido comprenden una GG desapareada. En algunas modalidades, los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido no son complementarios al ARNm diana. En algunas modalidades, dos nucleótidos de extremo en cada extremo 3' del oligonucleótido son GG. Típicamente, uno o ambos de los dos nucleótidos GG de extremo en cada extremo 3' de un oligonucleótido ds no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, dos nucleótidos de extremo en cada extremo 3' del oligonucleótido son GG. En algunas modalidades, uno o ambos de los dos nucleótidos de GG de extremo en cada extremo 3' del oligonucleótido no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2045, en donde los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 2067-2450, en donde los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1683-2066 y hebra de antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 2067-2450, en donde los dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de la hebra de antisentido del oligonucleótido comprenden un GG no apareado.

En algunas modalidades, hay uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4 o 5) desapareamiento(s) entre las hebras de sentido y antisentido que comprenden un oligonucleótido en la presente. Si hay más de un desapareamiento entre las hebras de sentido y antisentido, pueden colocarse consecutivamente (*por ejemplo*, 2, 3 o más en una fila) o pueden intercalarse en toda la región de complementariedad. En algunas modalidades, el extremo 3' de la hebra de sentido contiene uno o más desapareamientos. En una modalidad, se incorporan dos desapareamientos en el extremo 3' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, los

emparejamientos erróneos de bases o la desestabilización de segmentos en el extremo 3' de la hebra de sentido del oligonucleótido mejoran o aumentan la potencia del oligonucleótido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan de:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;

gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;

hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;

ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y

jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde hay uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4 o 5) emparejamientos erróneos entre las hebras de sentido y antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan de:

a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;

k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;

l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y

m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde hay uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4 o 5) emparejamientos erróneos entre las hebras de sentido y antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende una secuencia que se selecciona de:

a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y,

f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde hay uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4 o 5) emparejamientos erróneos entre las hebras de sentido y antisentido.

Hebras de antisentido

En algunas modalidades, una hebra de antisentido de un oligonucleótido se denomina "hebra

guía", que se acopla con RISC y se une a una proteína *Argonauta* tal como Ago2, o se acopla con o se une a uno o más factores similares, y dirige el silenciamiento de un gen de direccionamiento. En algunas modalidades, una hebra de sentido complementaria a la hebra de antisentido se denomina "hebra pasajera".

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

En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2450. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO:

1572-1606. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2450. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2450. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1575, 1579, 1581, 1586, 1587, 1588, 1594, 1595, 1599, 1600, 1601, 1605 y 1586. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1575, 1579, 1581, 1586, 1587, 1588, 1594, 1595, 1599, 1600, 1601, 1605 y 1586. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1588, 1595, 1599, 1586 y 1605. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1588, 1595, 1599, 1586 y 1605.

Hebras de sentido

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de hebra de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681. En algunas

modalidades, la hebra de sentido es la SEQ ID NO: 1681. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1540, 1544, 1546, 1551, 1552, 1553, 1558, 1560, 1564, 1565, 1566 y 1570. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1540, 1544, 1546, 1551, 1552, 1553, 1558, 1560, 1564, 1565, 1566 y 1570. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551 y 1570. En algunas modalidades, la hebra de sentido que comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551 y 1570.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de hebra de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1540, 1544, 1546, 1551, 1552, 1553, 1558, 1560, 1564, 1565, 1566, 1570 y 1681. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1540, 1544, 1546, 1551, 1552, 1553, 1558, 1560, 1564, 1565, 1566, 1570 y 1681. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una secuencia como se

establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551, 1570 y 1681. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende al menos aproximadamente 12 (*por ejemplo*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551, 1570 y 1681.

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

En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una estructura de vástago-bucle en su extremo 3'. En algunas modalidades, el vástago-bucle se forma por emparejamiento de bases intracatenario. En algunas modalidades, la hebra de sentido comprende una estructura de vástago-bucle en su extremo 5'. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 3 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 4 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 5 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 6 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 7 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 8 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 9 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 10 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende

un dúplex de 11 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 12 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 13 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el vástago del vástago-bucle comprende un dúplex de 14 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, un vástago-bucle proporciona la protección de oligonucleótidos contra la degradación (*por ejemplo*, degradación enzimática), facilita o mejora el direccionamiento y/o la administración a una célula, tejido u órgano diana (*por ejemplo*, el hígado o el cerebro), o ambos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el bucle del vástago-bucle proporciona nucleótidos que comprenden una o más modificaciones que facilitan, mejoran o aumentan el direccionamiento a un ARNm diana (*por ejemplo*, un ARNm de SNCA), inhibición de la expresión génica diana (*por ejemplo*, expresión génica de SNCA) y/o administración a una célula, tejido u órgano diana (*por ejemplo*, el SNC), o una combinación de estos. En algunas modalidades, el propio vástago-bucle o modificaciones al vástago-bucle no afectan sustancialmente la actividad de inhibición de la expresión génica inherente del oligonucleótido, pero facilita, mejora o aumenta la estabilidad (*por ejemplo*, proporciona protección contra la degradación) y/o la administración del oligonucleótido a una célula, tejido u órgano diana (*por ejemplo*, el SNC). En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende (*por ejemplo*, en su extremo 3') un vástago-bucle establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario a S2, y en el que L forma un bucle monocatenario entre S1 y S2 de hasta aproximadamente 10 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 3 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, tribucle o triL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 4 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, tetrabucle o tetraL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 5 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, pentabucle o pentaL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 6 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, hexabucle o hexal). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 7 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, heptabucle o heptaL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 8 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, octabucle u octaL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 9 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, nonabucle o nonaL). En algunas modalidades, el bucle (L) tiene 10 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, decabucle o decaL).

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende (*por ejemplo*, en su extremo 3') un vástago-bucle establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario a S2, y en el que L forma un bucle ss entre S1 y S2

de hasta aproximadamente 10 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende (*por ejemplo*, en su extremo 3') un vástago-bucle establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementario a S2, y en el que L forma un bucle ss entre S1 y S2 de 4 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un bucle (L) de un vástago-bucle que tiene la estructura S1-L-S2 como se describió anteriormente es un tetraL como se describe en la Patente estadounidense n.º 10,131,912, incorporada en la presente mediante referencia (*por ejemplo*, dentro de una estructura de tetrabucle con muescas). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y un tetraL. En algunas modalidades, el tetrabucle comprende la secuencia 5'-GAAA-3'. En algunas modalidades, el bucle de vástago comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

En otras modalidades, el bucle (L) es un triL. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y un triL. En algunas modalidades, el triL comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos de administración y combinaciones de estos.

Longitud del dúplex

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

En algunas modalidades, el dúplex tiene 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex formado tiene una longitud de 24 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex tiene 25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 26 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 27 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 28 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 29 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex tiene 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex no abarca la longitud completa de la hebra de sentido y/o la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el dúplex abarca toda la longitud de las hebras de sentido o antisentido. En algunas modalidades, el dúplex abarca toda la longitud tanto de la hebra de sentido como de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;

- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde un dúplex formado entre las hebras de sentido y antisentido está en el intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, de 12 a 30, de 12 a 27, de 12 a 22, de 15 a 25, de 18 a 30, de 18 a 22, de 18 a 25, de 18 a 27, de 18 a 30, de 19 a 30 o de 21 a 30 nucleótidos de longitud).

En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde un dúplex formado entre las hebras de sentido y antisentido está en el intervalo de

aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, de 12 a 30, de 12 a 27, de 12 a 22, de 15 a 25, de 18 a 30, de 18 a 22, de 18 a 25, de 18 a 27, de 18 a 30, de 19 a 30 o de 21 a 30 nucleótidos de longitud).

En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde un dúplex formado entre las hebras de sentido y antisentido está en el intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud (*por ejemplo*, de 12 a 30, de 12 a 27, de 12 a 22, de 15 a 25, de 18 a 30, de 18 a 22, de 18 a 25, de 18 a 27, de 18 a 30, de 19 a 30 o de 21 a 30 nucleótidos de longitud).

Término del Oligonucleótido

En algunas modalidades, el oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde los extremos de una o ambas hebras comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende hebras de sentido y antisentido que son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente en el extremo 3' de la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde los extremos de una o ambas hebras comprenden un saliente que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el uno o más nucleótidos que comprenden el saliente son nucleótidos no emparejados. En algunas modalidades, el oligonucleótido en la presente comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde los extremos 3' de la hebra de sentido y los extremos 5' de la hebra de antisentido comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde los extremos 5' de la hebra de sentido y los extremos 3' de la hebra de antisentido comprenden un extremo romo.

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

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

En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 nucleótidos (*por ejemplo*, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o aproximadamente 20 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el saliente 3' tiene aproximadamente 1 a 19, 1 a 18, 1 a 17, 1 a 16, 1 a 15, 1 a 14, 1 a 13, 1 a 12, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene 1 nucleótido de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene 3 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 4 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 5 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene 6 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 7 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 8 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 9 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 10 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 11 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 12 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 13 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 14 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 15 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 16 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 17 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 20 nucleótidos.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;

- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos

que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde la hebra de sentido comprende un saliente 5' que comprende uno o más nucleótidos.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos

que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, se modifican uno o más (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5 o más) nucleótidos que comprenden el extremo 3' o el extremo 5' de la hebra de sentido y/o antisentido. Por ejemplo, en algunas modalidades, se modifican uno o dos nucleótidos de extremo del extremo 3' de la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el último nucleótido en el extremo 3' de la hebra de antisentido se modifica (*por ejemplo*, comprende una modificación 2', *por*

ejemplo, un 2'-O-metoxietilo). En algunas modalidades, los últimos uno o dos nucleótidos de extremo en el extremo 3' de una hebra de antisentido son complementarios con la diana. En algunas modalidades, los últimos uno o dos nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido no son complementarios con la diana.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde el extremo 3' de la hebra de sentido comprende un vástago-bucle descrito en la presente, y el extremo 3' de la hebra de antisentido comprende un saliente 3'. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una estructura tetraL con muescas, en donde el extremo 3' de la hebra de sentido comprende un vástago-bucle, en donde el bucle (L) es un tetraL descrito en la presente descripción, y en donde el extremo 3' de la hebra de antisentido comprende un saliente 3' descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, los 2 nucleótidos que comprenden el saliente 3' comprenden nucleobases de guanina (G). Típicamente, uno o ambos de los nucleótidos que comprenden el saliente 3' de la hebra de antisentido no son complementarios con el ARNm diana.

Modificaciones de Oligonucleótido

En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una modificación. Los oligonucleótidos (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) pueden modificarse de diversas maneras para mejorar o controlar la especificidad, estabilidad, administración, biodisponibilidad, resistencia a la degradación de nucleasa, inmunogenicidad, propiedades de emparejamiento de bases, distribución de ARN y captación celular, y otras características relevantes para el uso en investigación terapéutica.

En algunas modalidades, la modificación es un azúcar modificado. En algunas modalidades, la modificación es un grupo fosfato en el extremo 5'. En algunas modalidades, la modificación es un enlace internucleosídico modificado. En algunas modalidades, la modificación es una base modificada. En algunas modalidades, la modificación es una modificación reversible. En algunas modalidades, el oligonucleótido puede comprender una cualquiera de las modificaciones descritas en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato del extremo 5', al menos un enlace internucleósido modificado, al menos una base modificada y al menos una modificación reversible.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato del extremo 5', al menos un enlace internucleótido modificado y al menos una base modificada. En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido del

oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;

ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y

jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;

k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;

l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y

m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y

f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

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

El número de modificaciones en el oligonucleótido y la posición de esas modificaciones de nucleótidos pueden influir en las propiedades del oligonucleótido. Por ejemplo, el oligonucleótido puede administrarse *in vivo* abarcándolos en una nanopartícula lipídica (LNP) o portador similar. Sin embargo, cuando el oligonucleótido no está protegido por una LNP o portador similar, puede ser ventajoso que al menos algunos de los nucleótidos estén

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

Modificaciones del azúcar

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un azúcar modificado. En algunas modalidades, el azúcar modificado (también referido en la presente a un análogo de azúcar) incluye un resto de desoxirribosa o ribosa modificado en el que, *por ejemplo*, se producen una o más modificaciones en la posición de carbono 2', 3', 4' y/o 5' del azúcar. En algunas modalidades, el azúcar modificado también puede incluir estructuras de carbono alternativas no naturales tales como las presentes en ácidos nucleicos bloqueados ("LNA"; *ver, por ejemplo*, Koshkin *et al.* (1998) *Tetrahedron* 54:3607-30), ácidos nucleicos desbloqueados ("UNA"; *ver, por ejemplo*, Snead *et al.* (2013) *Mol. Ther-Nucl. Ácidos* 2:e103) y ácidos nucleicos puenteados ("BNA"; *ver, por ejemplo*, Imanishi & Obika (2002) *Chem Commun. (Camb)* 21:1653-59).

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos aproximadamente 1 nucleótido modificado (*por ejemplo*, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al

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

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

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

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene nucleótidos que se modifican con 2'-F. En otras modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene nucleótidos que se modifican con 2'-F y 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene nucleótidos que se modifican con 2'-F. En otras modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene nucleótidos que se modifican con 2'-F y 2'-OMe.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido con aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, o 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % de los nucleótidos de la hebra de sentido que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido con aproximadamente 18 % a aproximadamente 23 %, o 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % o 23 % de los nucleótidos que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido con aproximadamente 38 % a aproximadamente 43 %, o 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % o 43 % de los nucleótidos que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 11 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 22 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas

modalidades, aproximadamente 40 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden una modificación 2'-F.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido con aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 32 % de los nucleótidos de la hebra de antisentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %, o 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % o 25 % de los nucleótidos que comprenden una modificación de 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 %, o 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 % de los nucleótidos que comprenden una modificación de 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 19 % de los nucleótidos comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 29 % de los nucleótidos comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % de los nucleótidos comprenden una modificación 2'-F.

En algunas modalidades, una o más de las posiciones 8, 9, 10 u 11 de una hebra de sentido de 36 nucleótidos se modifican con un grupo 2'-F. En algunas modalidades, una o más de las posiciones 8, 9, 10 u 11 de una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle se modifican con un grupo 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-20 de una hebra de sentido de 36 nucleótidos se modifica con un 2'-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-20 de una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle se modifica con un 2'-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-36 en la hebra de sentido se modifica con un 2'-OMe.

En algunas modalidades, una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 de la hebra de sentido se modifican con un grupo 2'-F.

En algunas modalidades, la hebra de antisentido tiene 3 nucleótidos que se modifican en la posición 2' del resto de azúcar con un 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 y opcionalmente hasta 3 de los nucleótidos en las posiciones 1, 3, 7 y 10 de la hebra de antisentido se modifican con un 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 y opcionalmente hasta 3 de los nucleótidos en las posiciones 3, 4, 7 y 10 de la hebra de antisentido se modifican con un 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 5 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las

posiciones en las posiciones 1, 2, 5 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 4, 5 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En aún otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En aún otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otra modalidad, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 5, 7, 10 y 14 de la hebra de antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de una hebra de antisentido duplicada con una hebra de sentido de 36 nucleótidos se modifica con el 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la hebra de antisentido duplicada con una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle se modifica con el 2'-F.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 4, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos y una hebra de antisentido, en donde la hebra de antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y una hebra de antisentido, en donde la hebra de antisentido comprende un

resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 modificado con 2'-F.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 5 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 5 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 4, 5 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de

antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos y una hebra de antisentido, en donde la hebra de antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y una hebra de antisentido, en donde la hebra de antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificada con 2'-F.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificada con 2'-OMe.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el

resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 8-11 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 8-11 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende un vástago-bucle y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el

resto de azúcar en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16 y 18-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16 y 18-20 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la hebra de sentido modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificada con 2'-F.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificada con 2'-OMe.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35, o la posición 36 modificada con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA, y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la

hebra de antisentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA: y una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 8-11 de la hebra de sentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de sentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la hebra de antisentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA: y una hebra de sentido y vástago-bucle que tiene el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 8-11 de la hebra de sentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de sentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 de la hebra de antisentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de antisentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA: y una hebra de sentido que tiene el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 de la hebra de sentido modificada con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la hebra de sentido modificado con una modificación que se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;

- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la hebra de sentido se modifican con un grupo 2'-F.

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

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;

- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la hebra de sentido se modifican con un grupo 2'-F.

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

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la hebra de sentido se modifican con un grupo 2'-F.

Fosfato del extremo 5'

En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, donde la hebra de antisentido comprende un fosfato del extremo 5'. En algunas modalidades, los grupos fosfato del extremo 5' potencian la interacción con Ago2. Sin embargo, los oligonucleótidos que comprenden un grupo fosfato 5' pueden ser susceptibles de degradación a través de fosfatasas u otras enzimas, lo que puede limitar su biodisponibilidad *in vivo*. En algunas modalidades, los oligonucleótidos incluyen análogos de fosfatos 5' que son resistentes a dicha degradación. En algunas modalidades, el análogo de fosfato es fosfonato de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el extremo 5' de una cadena de oligonucleótidos se une a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y estéricas de un grupo fosfato 5' natural

("imitador de fosfato").

En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un análogo de fosfato en una posición 4'-carbono del azúcar (denominado "análogo de 4'-fosfato"). Ver, *por ejemplo*, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2018/045317. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un análogo de 4'-fosfato en un nucleótido del extremo 5'. En algunas modalidades, el análogo de fosfato es un fosfonato de oximetilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo está unido al resto de azúcar (*por ejemplo*, en su carbono 4') o análogo de este. En algunas modalidades, el análogo de 4'-fosfato es un tiometilfosfonato o un aminometilfosfonato, en donde el átomo de azufre del grupo tiometilo o el átomo de nitrógeno del grupo amino metilo se une al carbono 4' del resto de azúcar o análogo de este. En determinadas modalidades, el análogo de 4'-fosfato es un fosfonato de oximetilo. En algunas modalidades, el fosfonato de oximetilo se representa mediante la fórmula $\text{--O--CH}_2\text{--PO(OH)}_2$, $\text{--O--CH}_2\text{--PO(OR)}_2$ o $\text{--O--CH}_2\text{--POOH(R)}$, en donde R se selecciona independientemente de H, CH_3 , un grupo alquilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$ o un grupo protector. En determinadas modalidades, el grupo alquilo es CH_2CH_3 . Más típicamente, R se selecciona independientemente de H, CH_3 o CH_2CH_3 . En algunas modalidades, R es CH_3 . En algunas modalidades, el análogo de 4'-fosfato es 4'-oximetilfosfonato. En algunas modalidades, el nucleótido modificado que tiene el análogo de 4'-fosfonato es una uridina. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina.

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

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;

- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un fosfato del extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato del extremo 5'.

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

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;

k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;

l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y

m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un fosfato del extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato del extremo 5'.

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

a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;

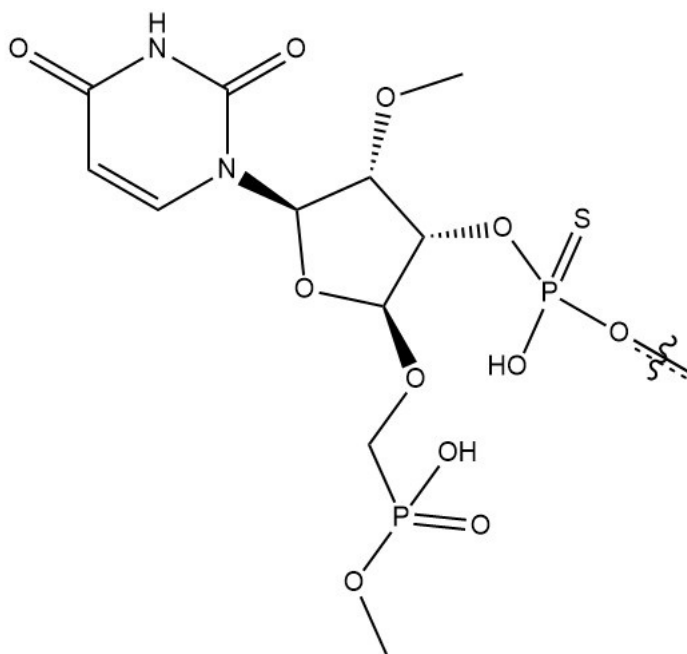
d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y

f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un fosfato del extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato del extremo 5'.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de antisentido que comprende un análogo de 4'-fosfato en el nucleótido del extremo 5', donde el nucleótido del extremo 5' comprende la siguiente estructura:



Fosforotioato de 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mUs].

Enlace internucleotídico modificado

En algunas modalidades, un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi)

comprende un enlace internucleótido modificado. En algunas modalidades, las modificaciones o sustituciones de fosfato dan como resultado un oligonucleótido que comprende al menos aproximadamente 1 (*por ejemplo*, al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5) enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 10 (*por ejemplo*, 1 a 10, 2 a 8, 4 a 6, 3 a 10, 5 a 10, 1 a 5, 1 a 3 o 1 a 2) enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 enlaces internucleotídicos modificados. Un enlace internucleotídico modificado puede ser un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de tionalquilfosfonato, un enlace de tionalquilfosfotriéster, un enlace de fosforamidita, un enlace de fosfonato o un enlace de boranofosfato. En algunas modalidades, al menos un enlace internucleótido modificado es un enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un enlace fosforotioato entre una o más de las posiciones 1 y 2 de la hebra de sentido, las posiciones 1 y 2 de la hebra de antisentido, las posiciones 2 y 3 de la hebra de antisentido, las posiciones 3 y 4 de la hebra de antisentido, las posiciones 20 y 21 de la hebra de antisentido y las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un enlace fosforotioato entre cada una de las posiciones 1 y 2 de la hebra de sentido, las posiciones 1 y 2 de la hebra de antisentido, las posiciones 2 y 3 de la hebra de antisentido, las posiciones 20 y 21 de la hebra de antisentido y las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un enlace de fosforotioato entre cada una de (i) las posiciones 1 y 2 de la hebra de sentido; y (ii) las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 3 y 4, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido.

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

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;

- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado.

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

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;

- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado.

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

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado.

Modificaciones de base

En algunas modalidades, un oligonucleótido de la presente (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) tiene una o más nucleobases modificadas. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas (también denominadas en la presente análogos de bases) se enlazan en la posición 1' de un resto de azúcar de nucleótido. En determinadas modalidades, una nucleobase modificada es una base nitrogenada. En determinadas modalidades, una nucleobase modificada no contiene átomo de nitrógeno. *Ver, por ejemplo*, Publicación de Solicitud de Patente estadounidense n.º 2008/0274462. En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende una base universal. En algunas modalidades, un nucleótido modificado no contiene una nucleobase (abásica).

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

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;

- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

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

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;

- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

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

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

En algunas modalidades, una base universal es un resto heterocíclico ubicado en la posición 1' de un resto de azúcar de nucleótido en un nucleótido modificado, o la posición equivalente en una sustitución de resto de azúcar de nucleótido, que, cuando está presente en un dúplex, puede posicionarse opuesto a más de un tipo de base sin alterar sustancialmente la estructura del dúplex. En algunas modalidades, en comparación con un ácido nucleico ss de referencia (*por ejemplo*, oligonucleótido) que es completamente complementario a un ácido nucleico de direccionamiento, un ácido nucleico ss que contiene una base universal forma un dúplex con el ácido nucleico de direccionamiento que tiene una T_m menor que un dúplex formado con el ácido nucleico complementario. En algunas modalidades, cuando se compara con un ácido nucleico ss de referencia en el que la base universal se ha reemplazado con una base para generar un único desapareamiento, el ácido nucleico ss que contiene la base universal forma un dúplex con el ácido nucleico diana que tiene una T_m mayor que un dúplex formado con el ácido nucleico que comprende la base desapareada.

Los ejemplos no limitantes de nucleótidos de unión universal incluyen, de modo no taxativo, inosina, 1- β -D-ribofuranosil-5-nitroindol y/o 1- β -D-ribofuranosil-3-nitropirrol (*ver*, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0254362; Van Aerschot *et al.* (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:4363-4370; Loakes *et al.* (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2361-66; y Loakes & Brown (1994) *Nucleic Acids Res.* 22:4039-43).

Ligandos de direccionamiento

En algunas modalidades, es deseable dirigir el oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) a una o más células o uno o más órganos. Dicha estrategia puede ayudar a evitar efectos indeseables en otros órganos o evitar una pérdida indebida del oligonucleótido para células, tejidos u órganos que no se beneficiarían del oligonucleótido. Por consiguiente, en algunas modalidades, el oligonucleótido se modifica para facilitar el direccionamiento y/o la administración a un tejido, célula u órgano particular (*por ejemplo*, para facilitar la administración del oligonucleótido al SNC). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;

- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En

algunas modalidades, las hebras de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, péptido, polipéptido o proteína o parte de una proteína (*por ejemplo*, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo). En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un aptámero. Por ejemplo, un ligando dirigido puede ser un péptido RGD que se usa para dirigirse a la vasculatura tumoral o células de glioma, péptido CREKA para dirigirse a la vasculatura tumoral o estoma, transferencia, lactoferrina o un aptámero para dirigirse a receptores de transferrina expresados en la vasculatura del SNC o un anticuerpo anti-EGFR para dirigirse a EGFR en células de glioma. En determinadas modalidades, el ligando de direccionamiento es uno o más restos GalNAc. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es uno o más restos lipídicos.

En algunas modalidades, 1 o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos del oligonucleótido se conjugan cada uno con un ligando de direccionamiento separado. En algunas modalidades, cada uno de 2 a 4 nucleótidos del oligonucleótido se conjugan con un ligando de direccionamiento separado. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con 2 a 4 nucleótidos en cualquiera de los extremos de la hebra de sentido o antisentido (*por ejemplo*, los ligandos de direccionamiento se conjugan con un saliente o extensión de 2 a 4 nucleótidos en el extremo 5' o 3' de la hebra de sentido o antisentido) de modo que los ligandos de direccionamiento se asemejan a las cerdas de un cepillo de dientes, y el oligonucleótido se asemeja a un cepillo de dientes. Por ejemplo, el oligonucleótido puede comprender un vástago-bucle en el extremo 5' o 3' de la hebra de sentido y 1, 2, 3 o 4 nucleótidos del bucle del vástago pueden conjugarse individualmente con un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un vástago-bucle en el extremo 3' de la hebra de sentido, en donde el bucle del vástago-bucle comprende un triL o un tetraL, y en donde los 3 o 4 nucleótidos que comprenden el triL o el tetraL, respectivamente, se conjugan individualmente con un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un extremo romo en su extremo 3' y uno

o más ligandos de direccionamiento conjugados con al menos un nucleótido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un extremo romo en su extremo 3' y uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

Conjugación de GalNAc

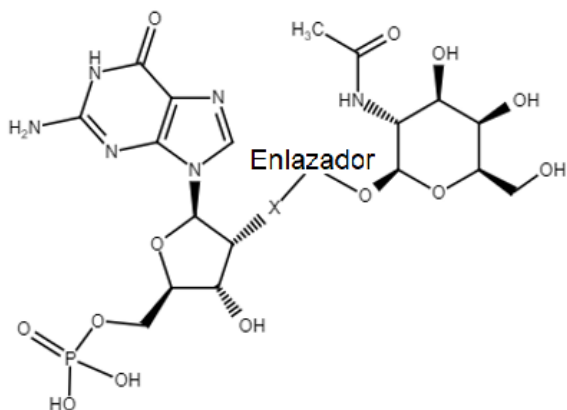
GalNAc es un ligando de alta afinidad para la ASGPR, que se expresa principalmente en la superficie sinusoidal de las células hepatocíticas y tiene un papel importante en la unión, internalización y posterior eliminación de las glicoproteínas circulantes que contienen residuos de extremo de galactosa o GalNAc (asialoglicoproteínas). La conjugación (ya sea indirecta o directa) de restos GalNAc a un oligonucleótido en el presente documento (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) se puede usar para dirigir el oligonucleótido a la ASGPR expresada en células. En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga con al menos uno o más restos GalNAc, donde los restos GalNAc dirigen el oligonucleótido a una ASGPR expresada en células hepáticas humanas (*por ejemplo*, hepatocitos humanos). En algunas modalidades, el resto de GalNAc dirige el oligonucleótido al hígado.

En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga directa o indirectamente con una GalNAc monovalente. En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga directa o indirectamente con más de un GalNAc monovalente (*es decir*, se conjuga con 2, 3 o 4 restos de GalNAc monovalente y típicamente se conjuga con 3 o 4 restos de GalNAc monovalente). En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga con uno o más restos de GalNAc bivalente, GalNAc trivalente o GalNAc tetravalente. En algunas modalidades, el resto de GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga con el oligonucleótido *mediante* un enlazador ramificado. En algunas modalidades, el resto de GalNAc monovalente se conjuga con un primer nucleótido y el resto de GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga con un segundo nucleótido a *través* de un enlazador ramificado.

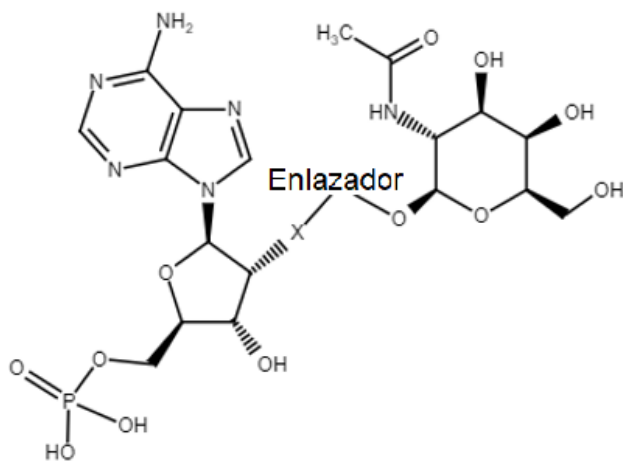
En algunas modalidades, 1 o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos del oligonucleótido se conjugan con un resto de GalNAc. En algunas modalidades, 2 a 4 nucleótidos de un tetraL se conjugan cada uno con un GalNAc separado. En algunas modalidades, de 1 a 3 nucleótidos de un triL se conjugan cada uno con un GalNAc separado. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con 2 a 4 nucleótidos en cualquiera de los extremos de la hebra de sentido o antisentido (*por ejemplo*, los ligandos se conjugan con un saliente o extensión de 2 a 4 nucleótidos en el extremo 5' o 3' de la hebra de sentido o antisentido) de modo que los restos de GalNAc se asemejan a las cerdas de un cepillo de dientes, y el oligonucleótido se asemeja a un cepillo de dientes. En algunas modalidades, los restos GalNAc se conjugan con un nucleótido de la hebra de sentido. Por ejemplo, 4 restos GalNAc

se pueden conjugar con nucleótidos en el tetraL de la hebra de sentido donde cada resto GalNAc se conjuga con 1 nucleótido.

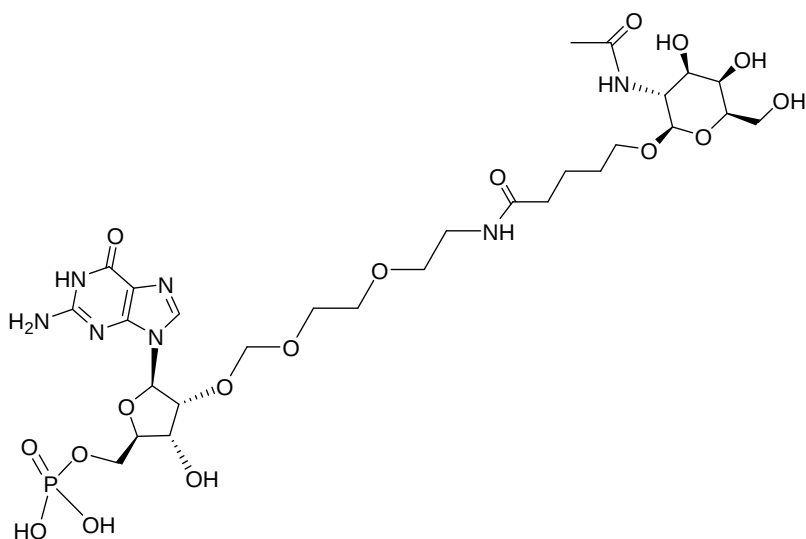
En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un tetraL, donde el tetraL es cualquier combinación de nucleótidos de adenina (A) y guanina (G). En algunas modalidades, el tetraL comprende un resto GalNAc monovalente unido a uno cualquiera o más nucleótidos de guanina (G) del tetrabucle *a través* de cualquier enlazador descrito en la presente descripción, como se representa a continuación (X=heteroátomo):



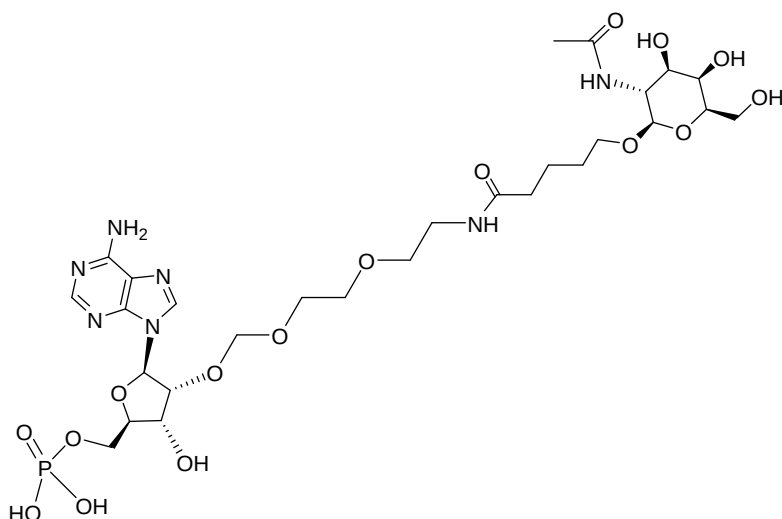
En algunas modalidades, el tetraL tiene una GalNAc monovalente unida a uno cualquiera o más nucleótidos de adenina del tetraL *a través* de cualquier enlazador descrito en la presente descripción, como se representa a continuación (X=heteroátomo):



En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una GalNAc monovalente unida a un nucleótido de guanina (G) denominado [ademG-GalNAc] o 2'-aminodietoximetanol-Guanina-GalNAc, como se representa a continuación:



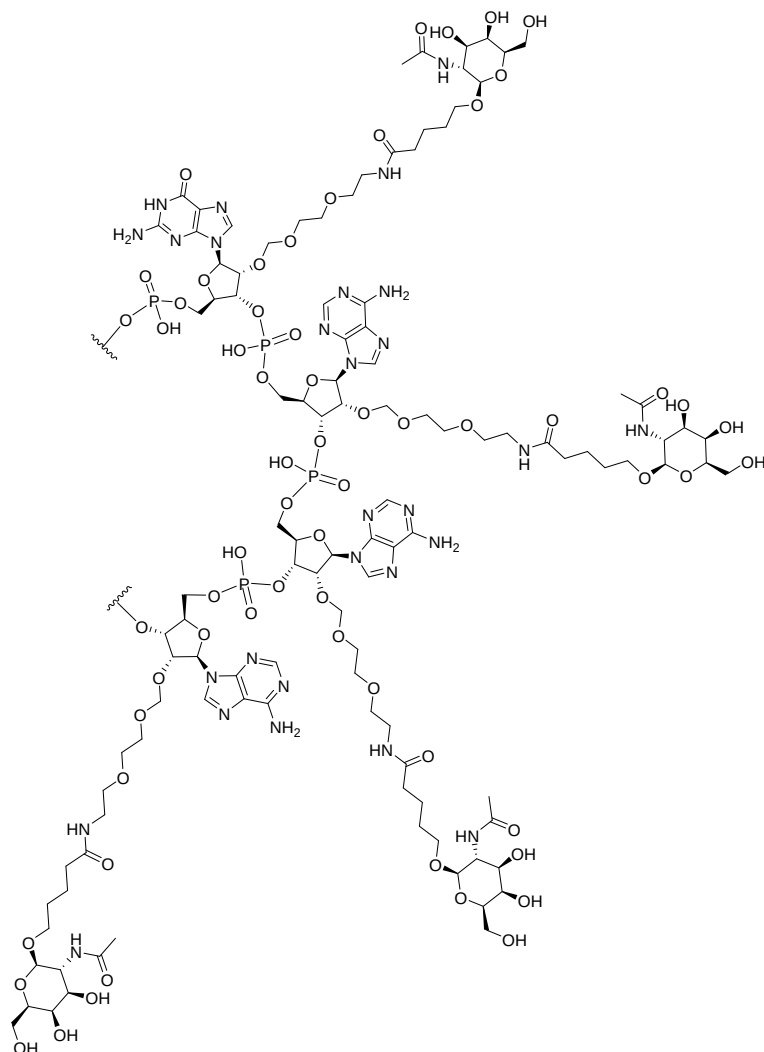
En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un GalNAc monovalente unido a un nucleótido adenina (A), denominado [ademA-GalNAc] o 2'-aminodietoximetanol-Adenina-GalNAc, como se representa a continuación:



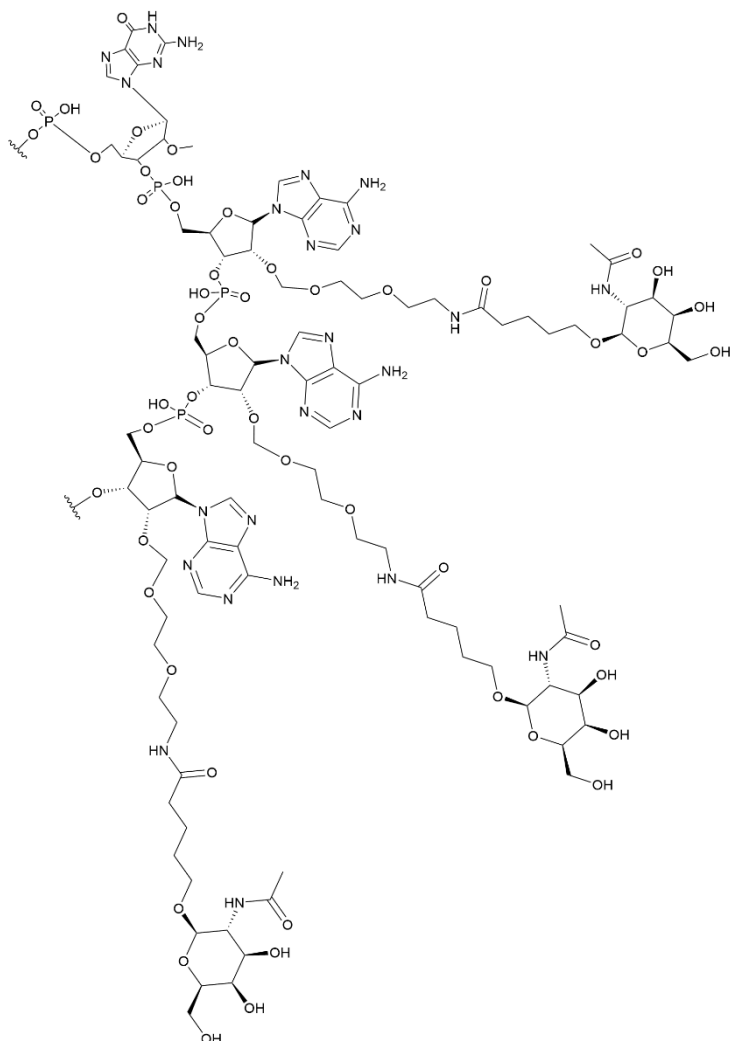
Un ejemplo de tal conjugación se muestra a continuación para un bucle que comprende de 5' a 3' la secuencia de nucleótidos GAAA (L = enlazador, X = heteroátomo) se muestran los puntos de unión del vástago. Tal bucle puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de la hebra de sentido de cualquiera de las hebras de sentido enumeradas en las **Tablas 4 y 5**. En la fórmula química,  se usa para describir un punto de unión a la cadena de oligonucleótidos.

Se pueden usar métodos o química apropiados (*por ejemplo*, química de clic) para unir el ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido mediante el uso de un enlazador clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador basado en acetal para conjugar un ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente descripción. Enlazadores basados en acetal se describen, por ejemplo, en la Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2016/100401. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en algunas modalidades, el enlazador es estable. Los ejemplos se muestran a continuación para un bucle que comprende de 5' a 3' de los nucleótidos GAAA, en los que los restos de GalNAc se unen a 3 o 4 nucleótidos del bucle usando un enlazador de acetal. Tal bucle puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de una cualquiera de las hebras de sentido enumeradas en

las **Tablas 4 y 5**. En la fórmula química,  es un punto de unión a la cadena de oligonucleótidos:



0



Como se ha mencionado, se pueden usar diversos métodos apropiados o técnicas de síntesis química (*por ejemplo*, química click) para unir el ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido mediante el uso de un enlazador clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador basado en acetal para conjugar el ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente descripción. Enlazadores basados en acetal se describen, por ejemplo, en la Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2016/100401. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en algunas modalidades, el enlazador es un enlazador estable.

En algunas modalidades, se proporciona una extensión dúplex (*por ejemplo*, de hasta 3, 4, 5 o 6 pb de longitud) entre el ligando de direccionamiento (*por ejemplo*, un resto GalNAc) y el oligonucleótido. En algunas modalidades, el oligonucleótido no tiene un GalNAc conjugado a este.

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

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

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

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

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

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente,

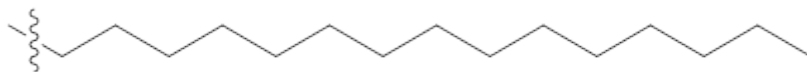
en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

Conjugación de lípidos

En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido del extremo 5' de una hebra de sentido. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido adenina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de guanina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de citosina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos

se conjugan con un nucleótido de timina (T). En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido uracilo (U).

En algunas modalidades, el resto lipídico es una cadena de hidrocarburo. En algunas modalidades, la cadena de hidrocarburo está saturada. En otras modalidades, la cadena de hidrocarburo es insaturada. En algunas modalidades, la cadena de hidrocarburo es ramificada. En otras modalidades, la cadena de hidrocarburo es lineal. En algunas modalidades, el resto lipídico es una cadena de hidrocarburo C_8 - C_{30} . En determinadas modalidades, el resto lipídico es un $C_8:0$, $C_{10:0}$, $C_{11:0}$, $C_{12:0}$, $C_{14:0}$, $C_{16:0}$, $C_{17:0}$, $C_{18:0}$, $C_{18:1}$, $C_{18:2}$, $C_{22:5}$, $C_{22:0}$, $C_{24:0}$, $C_{26:0}$, $C_{22:6}$, $C_{24:1}$, diacilo $C_{16:0}$ o diacilo $C_{18:1}$. En algunas modalidades, el resto lipídico es una cadena de hidrocarburo C_{16} . En algunas modalidades, la cadena de hidrocarburo C_{16} se representa como:



En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20-22 nucleótidos de longitud, y un resto lipídico se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y una cadena de hidrocarburo se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20-22 nucleótidos de longitud y una cadena de hidrocarburo C_{14} - C_{22} se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y una cadena de hidrocarburo C_{16} se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud y un resto lipídico se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud y una cadena de hidrocarburo se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud y una cadena de hidrocarburo C_{14} - C_{22} se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud y una cadena de hidrocarburo C_{16} se conjuga con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido que comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido que comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que

comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido que comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo C_{14} - C_{22} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido que comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido de 22 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia saliente 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido de 22 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia saliente 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido de 22 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia saliente 3' de 2 nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo C_{14} - C_{22} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una hebra de antisentido de 22 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia saliente 3' de 2 nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido; y (iv) una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de

antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de

antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo $C_{14}-C_{22}$ conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo $C_{14}-C_{22}$ conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo $C_{14}-C_{22}$ conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia objetivo de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1781, 1782, 1796, 1798, 1802, 1808, 1814, 1817, 1713, 1718, 1726, 1830, 1839, 1742, 1846, 1852, 1865, 1784, 1804, 1721, 1822, 1840, 1735, 1847, 1855, 1864, 1901, 1902, 1938, 1947, 1955, 1964, 1973 y 1978; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1798, 1817, 1718, 1846, 1852, 1865, 1804, 1721, 1847, 1855, 1864 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA que se selecciona de las SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955; (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la hebra de antisentido; y (iii) una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1681 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1586, en donde la hebra de sentido comprende un resto lipídico conjugado con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas

modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1681 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1586, en donde la hebra de sentido comprende una cadena de hidrocarburo conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1681 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1586, en donde la hebra de sentido comprende una cadena de hidrocarburo C_{14} - C_{22} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1681 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1586, en donde la hebra de sentido comprende una cadena de hidrocarburo C_{16} conjugada con el nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

Oligonucleótidos de ARNi de direccionamiento a SNCA ilustrativos

En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi que actúa sobre SNCA para reducir la expresión génica de SNCA comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde todos los nucleótidos que comprenden la hebra de sentido y la hebra de antisentido están modificados, en donde la hebra de antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y en donde la región de complementariedad tiene al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud. En algunas modalidades, el nucleótido del extremo 5' de la hebra de antisentido comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU], como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el nucleótido del extremo 5' de la hebra de antisentido comprende un enlace de fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra de antisentido y la hebra de sentido comprenden uno o más nucleótidos modificados 2'-F y 2'-OMe y al menos un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende 4 enlaces fosforotioato y la hebra de sentido comprende 1 enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la hebra de antisentido comprende 5 enlaces fosforotioato y la hebra de sentido comprende 1 enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 2067-2450.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una hebra de antisentido que comprende

una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

En algunas modalidades, el oligonucleótido consiste en una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

En algunas modalidades, el oligonucleótido consiste en una hebra de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681 y una hebra de antisentido que comprende una secuencia complementaria que se selecciona de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende:

una hebra de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y

una hebra de antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido del extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de 4'-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra de antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la hebra de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la hebra de sentido forman un vástago-bucle, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del vástago-bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetraL, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del

grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende:

una hebra de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y

una hebra de antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido del extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de 4'-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra de antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la hebra de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la hebra de sentido forman un vástago-bucle, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del vástago-bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetraL, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente; y
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende:

una hebra de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con

GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y una hebra de antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido del extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de 4'-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra de antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la hebra de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la hebra de sentido forman un vástago-bucle, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del vástago-bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetraL, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente; y
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de SNCA y comprende:

una hebra de sentido de 20 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16 y 18-20; una cadena de hidrocarburo C₁₆ conjugada con un nucleótido en la posición 1; y un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 18 y 19, y entre las posiciones 19 y 20; y

una hebra de antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un nucleótido 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido del extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de 4'-fosfato, opcionalmente en donde el nucleótido del extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la hebra de antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la hebra de sentido, en donde las posiciones 21 y 22 de la hebra de antisentido comprenden un saliente, y en donde la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1681 y 1586,

respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1553 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1588. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1560 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1595. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1564 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1599. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* que comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1551 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1570 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1605. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1681 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1865; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de

complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1721; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1847; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1955; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de

complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1865; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1721; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1847; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde el vástago-bucle se establece como

S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1955; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en la que el oligonucleótido comprende un extremo romo que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido, y en la que las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1865; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2249, y en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y

comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1721; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2105, y en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de SNCA y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1847; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2231, y en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de SNCA y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2230, y en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de SNCA y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1955; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se

establece en la SEQ ID NO: 2339, y en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1865; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2249, en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1721; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2105, en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1847; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2231, en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un

bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2230, en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1955; y (ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido y un vástago-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2339, en donde el vástago-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA*, en donde la región de complementariedad se establece en la SEQ ID NO: 1846; y (ii) una hebra de sentido de 19-25 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde la región de complementariedad con la hebra de antisentido se establece en la SEQ ID NO: 2230, en donde el oligonucleótido comprende un extremo como que comprende el extremo 3' de la hebra de sentido, y en donde las hebras de antisentido y

sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido de acuerdo con:

Hebra de sentido: 5'-mX-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc][ademX-GalNAc][ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-3'; hibridado con:

Hebra de antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3';

en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -S- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo y ademX-GalNAc = GalNAc unido a un nucleótido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido de acuerdo con:

Hebra de sentido: 5'-[AdemX-L]-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'; hibridada a:

Hebra de antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3';

en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -S- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo y ademX-L = resto lipídico unido a un nucleótido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido de acuerdo con:

Hebra de sentido: 5'-[AdemX-C₁₆]-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'; hibridada a:

Hebra de antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3';

en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -S- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo y ademX-C₁₆ = cadena de hidrocarburo C₁₆ unida a un nucleótido.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1607 y 1642, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1608 y 1643, respectivamente;

- c) SEQ ID NO: 1609 y 1644, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1611 y 1646, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1612 y 1647, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1613 y 1648, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1615 y 1650, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1617 y 1652, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1618 y 1653, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1619 y 1654, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1620 y 1655, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1624 y 1659, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1625 y 1660, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1626 y 1661, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1627 y 1662, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1628 y 1663, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1631 y 1666, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1632 y 1667, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1633 y 1668, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1637 y 1672, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1638 y 1673, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1639 y 1674, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1641 y 1676, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de

nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que comprende secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1623 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1658. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1630 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1665. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1634 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1669. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se

establece en la SEQ ID NO: 1621 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1656. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1640 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1675. En algunas modalidades, el oligonucleótido es para reducir la expresión génica de *SNCA* y comprende una hebra de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1682 y una hebra de antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1656.

Formulaciones

Se han desarrollado diversas formulaciones para facilitar el uso de oligonucleótidos. Por ejemplo, los oligonucleótidos (*por ejemplo*, oligonucleótidos de ARNi) pueden administrarse a un sujeto o un entorno celular usando una formulación que minimiza la degradación, facilita la administración y/o captación, o proporciona otra propiedad beneficiosa al oligonucleótido en la formulación. En algunas modalidades, la formulación es una composición que comprende oligonucleótidos que reducen la expresión génica de *SNCA*. Dicha composición puede formularse adecuadamente de manera que cuando se administra a un sujeto, ya sea en el entorno inmediato de una célula diana o sistémicamente, una porción suficiente de los oligonucleótidos ingresa a la célula para reducir la expresión génica de *SNCA*. Se puede usar cualquier variedad de formulaciones de oligonucleótidos adecuadas para administrar oligonucleótidos para la reducción de la expresión génica de *SNCA*. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se formulan en soluciones amortiguadoras tales como soluciones salinas amortiguadas con fosfato, liposomas, estructuras micelares y cápsides. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se formulan en soluciones amortiguadoras tales como soluciones salinas amortiguadoras de fosfato.

Se pueden usar formulaciones de oligonucleótidos con lípidos catiónicos para facilitar la transfección de los oligonucleótidos en las células. Por ejemplo, se pueden usar lípidos catiónicos, tales como lipofectina, derivados de glicerol catiónicos y moléculas policationicas (*por ejemplo*, polilisina). Los lípidos adecuados incluyen oligofectamina, lipofectamina (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.; Boulder, CO) o FuGene 6 (Roche), todos los cuales pueden usarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En algunas modalidades, el oligonucleótido no se formula con un componente para facilitar la transfección a las células.

Por consiguiente, en algunas modalidades, la formulación comprende una nanopartícula lipídica. En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un liposoma, un lípido,

un complejo lipídico, una microesfera, una micropartícula, una nanoesfera o una nanopartícula, o se puede formular de otro modo para la administración a las células, tejidos, órganos o cuerpo de un sujeto que lo necesite (*ver, por ejemplo*, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22° ed., Pharmaceutical Press, 2013).

En algunas modalidades, la formulación comprende un excipiente, que confiere a una composición estabilidad mejorada, absorción mejorada, solubilidad mejorada y/o potenciación terapéutica del ingrediente activo. En algunas modalidades, el excipiente es un agente amortiguador (*por ejemplo*, citrato de sodio, fosfato de sodio, una base de tris o hidróxido de sodio) o un vehículo (*por ejemplo*, una solución amortiguadora, vaselina, sulfóxido de dimetilo o aceite mineral). En algunas modalidades, el oligonucleótido se liofiliza para extender su vida útil y luego se convierte en una solución antes de su uso (*por ejemplo*, administración a un sujeto). Por consiguiente, el excipiente puede ser un lioprotector (*por ejemplo*, manitol, lactosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona) o un modificador de la temperatura de colapso (*por ejemplo*, dextrano, Ficoll™ o gelatina).

En algunas modalidades, la formulación es una composición farmacéutica compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen, de modo no taxativo, administración parenteral (*por ejemplo*, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea), oral (*por ejemplo*, inhalación), transdérmica (*por ejemplo*, tópica), transmucosa y rectal.

En algunas modalidades, la formulación se formula para su administración en el SNC. En algunas modalidades, la formulación se formula para su administración en el líquido cefalorraquídeo. En algunas modalidades, la formulación se formula para la administración a la médula espinal. En algunas modalidades, la formulación se formula para la administración intratecal. En algunas modalidades, la formulación se formula para la administración al cerebro. En algunas modalidades, la formulación se formula para la administración intracerebroventricular. En algunas modalidades, la formulación se formula para el vástago cerebral. En algunas modalidades, la formulación se formula para administración magna intracisternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF; Parsippany, NJ) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de estos. En muchos casos, será preferible incluir agentes

isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de los oligonucleótidos en una cantidad requerida en un solvente que se selecciona con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración.

En algunas modalidades, la formulación puede contener al menos aproximadamente 0,1 % del oligonucleótido o más, aunque el porcentaje de los ingredientes activos puede estar entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 % o más del peso o volumen de la composición total. Factores tales como solubilidad, biodisponibilidad, semivida biológica, vía de administración, vida útil del producto, así como otras consideraciones farmacológicas serán contemplados por un experto en la técnica de preparación de tales formulaciones farmacéuticas, y como tales, puede ser deseable una variedad de dosificaciones y regímenes de tratamiento.

Métodos de uso

Reducción de la expresión de SNCA

En algunas modalidades, los métodos para poner en contacto o administrar a una célula o población de células comprenden administrar una cantidad eficaz de un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de SNCA. En algunas modalidades, se determina una reducción de la expresión génica de SNCA midiendo una reducción en la cantidad o nivel de ARNm de SNCA, proteína SNCA, actividad de SNCA en una célula o una combinación de estos. Los métodos incluyen los descritos en el presente documento y conocidos para un experto en la técnica.

En algunas modalidades, los métodos para reducir la expresión génica de SNCA en el SNC comprenden administrar una cantidad eficaz de un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de SNCA. En algunas modalidades, el SNC comprende el cerebro y la médula espinal. En algunas modalidades, la expresión génica de SNCA se reduce en al menos una región del cerebro, que incluye, de modo no taxativo, la médula espinal cervical, la médula espinal torácica, la médula espinal lumbar, la corteza frontal, la corteza temporal, el cerebelo, el mesencéfalo, la corteza occipital, la corteza parietal, el hipocampo, el núcleo caudado, el tálamo y el tronco encefálico. En algunas modalidades, la expresión génica de SNCA se reduce en al menos una región de la médula espinal, que incluye, de modo no taxativo, la médula espinal cervical, la médula espinal torácica y la médula espinal lumbar. En algunas modalidades, la expresión génica de SNCA se reduce en al menos una región del cerebro y al menos una región de la médula espinal. En algunas modalidades, la expresión génica de SNCA se reduce en al menos uno de la médula

espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globo pálido, mesencéfalo tegmentum, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa y núcleo dentado cerebeloso. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos uno de la médula espinal lumbar, médula espinal torácica y médula espinal cervical. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociada con la enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, el tejido asociado con la enfermedad de Parkinson incluye, de modo no taxativo, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia y médula. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en tejido del cerebro y/o médula espinal asociada con atrofia de múltiples sistemas. En algunas modalidades, el tejido asociado con la enfermedad de Parkinson incluye, de modo no taxativo, núcleo caudado, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, corteza cerebelosa, materia blanca cerebelosa, médula, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar.

En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas después de la administración de un oligonucleótido o una formulación que incluye este. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 4 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante 1, 2, 3 o 4 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce durante 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 o 91 días después de la administración del oligonucleótido o la formulación.

En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos

una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 4 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3 o 4 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3 4, 5 o 6 meses después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días después de la administración del oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 o 91 días después de la administración del oligonucleótido o la formulación.

Los métodos en el presente documento son útiles en cualquier tipo celular apropiado. En algunas modalidades, el tipo de célula es cualquier célula que expresa ARNm de *SNCA* (*por ejemplo*, oligodendrocito). En algunas modalidades, el tipo de célula es una célula primaria obtenida de un sujeto. En algunas modalidades, la célula primaria se ha sometido a un número limitado de pases de tal manera que la célula mantiene sustancialmente sus propiedades fenotípicas naturales. En algunas modalidades, una célula a la que se administra el oligonucleótido se administra *ex vivo* o *in vitro* (*es decir*, se puede administrar a una célula en cultivo o a un organismo en el que reside la célula).

En algunas modalidades, el oligonucleótido se administra a una célula o población de células usando un método de administración de ácido nucleico conocido en la técnica que incluye, de modo no taxativo, inyección de una solución o composición farmacéutica que contiene el oligonucleótido (*es decir*, una formulación), bombardeo con partículas cubiertas por el oligonucleótido, exposición de la célula o población de células a una solución que contiene el oligonucleótido o electroporación de membranas celulares en presencia del oligonucleótido. Pueden usarse otros métodos conocidos en la técnica para administrar oligonucleótidos a células, tales como transporte de vehículo mediado por lípidos, transporte mediado por

productos químicos y transfección de liposomas catiónicos tales como fosfato de calcio y otros.

En algunas modalidades, la reducción de la expresión génica de *SNCA* se determina mediante un ensayo o técnica que evalúa una o más moléculas, propiedades o características de una célula o población de células asociadas con la expresión génica de *SNCA*, o mediante un ensayo o técnica que evalúa moléculas que son directamente indicativas de la expresión génica de *SNCA* en una célula o población de células (*por ejemplo*, ARNm de *SNCA* o proteína de *SNCA*). En algunas modalidades, el grado en que el oligonucleótido reduce la expresión génica de *SNCA* se evalúa comparando la expresión génica de *SNCA* en una célula o población de células en contacto con el oligonucleótido con una célula o población de células de control (*por ejemplo*, una célula o población de células que no se ponen en contacto con el oligonucleótido o se ponen en contacto con un oligonucleótido de control). En algunas modalidades, se predetermina una cantidad o nivel de control de la expresión génica de *SNCA* en una célula o población de células de control, de modo que no es necesario medir la cantidad o nivel de control en cada caso en que se realiza el ensayo o técnica. El nivel o valor predeterminado puede tomar una variedad de formas. En algunas modalidades, un nivel o valor predeterminado puede ser un único valor de corte, tal como una mediana o media.

En algunas modalidades, poner en contacto o administrar el oligonucleótido a una célula o una población de células da como resultado una reducción en la expresión génica de *SNCA*. En algunas modalidades, la reducción en la expresión génica de *SNCA* es relativa a una cantidad o nivel de control de la expresión génica de *SNCA* en células o población de células que no se ponen en contacto con el oligonucleótido o se ponen en contacto con un oligonucleótido de control. En algunas modalidades, la reducción en la expresión génica de *SNCA* es aproximadamente 1 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 15 % o menos, aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 25 % o menos, aproximadamente 30 % o menos, aproximadamente 35 % o menos, aproximadamente 40 % o menos, aproximadamente 45 % o menos, aproximadamente 50 % o menos, aproximadamente 55 % o menos, aproximadamente 60 % o menos, aproximadamente 70 % o menos, aproximadamente 80 % o menos o aproximadamente 90 % o menos con respecto a una cantidad o nivel de control de expresión génica de *SNCA*. En algunas modalidades, la cantidad o nivel de control de la expresión génica de *SNCA* es una cantidad o nivel de ARNm de *SNCA* y/o proteína de *SNCA* y/o actividad/función de *SNCA* en una célula o población de células que no se ha puesto en contacto con el oligonucleótido. En algunas modalidades, el efecto de la administración del oligonucleótido a una célula o población de células de acuerdo con un método en la presente se evalúa después de cualquier período o cantidad de tiempo finito (*por ejemplo*, minutos,

horas, días, semanas, meses). Por ejemplo, en algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se determina en una célula o población de células al menos aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas; o al menos aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 35 días, aproximadamente 42 días, aproximadamente 49 días, aproximadamente 56 días, aproximadamente 63 días, aproximadamente 70 días, aproximadamente 77 días, o aproximadamente 84 días, o más después de poner en contacto o administrar el oligonucleótido a la célula o población de células. En algunas modalidades, la expresión génica de *SNCA* se determina en una célula o población de células al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses o aproximadamente 6 meses o más después de poner en contacto o administrar el oligonucleótido a la célula o población de células.

En algunas modalidades, el oligonucleótido se administra en forma de un transgén que se modifica genéticamente para expresar en una célula el oligonucleótido o las cadenas que comprenden el oligonucleótido (*por ejemplo*, sus hebras de sentido y antisentido). En algunas modalidades, el oligonucleótido se administra mediante el uso de un transgén diseñado para expresar cualquier oligonucleótido. Los transgenes pueden administrarse mediante el uso de vectores virales (*por ejemplo*, adenovirus, retrovirus, virus vaccinia, poxvirus, virus adenoasociado o virus del herpes simple) o vectores no virales (*por ejemplo*, plásmidos o ARNm sintéticos). En algunas modalidades, los transgenes se pueden inyectar directamente a un sujeto.

Métodos de tratamiento

También se proporcionan oligonucleótidos (*por ejemplo*, oligonucleótidos de ARNi) para su uso, o adaptables para su uso, para tratar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA*) que se beneficiaría de la reducción de la expresión génica de *SNCA*. En algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos para su uso, o adaptados para su uso, para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA*. También se proporcionan oligonucleótidos para su uso, o adaptables para su uso, en la fabricación de

un medicamento o formulación/composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*. En algunas modalidades, los oligonucleótidos para su uso, o adaptables para su uso, se dirigen a ARNm de *SNCA* y reducen la expresión génica de *SNCA* (*por ejemplo, mediante* la vía de ARNi). En algunas modalidades, los oligonucleótidos para su uso, o adaptables para su uso, se dirigen al ARNm de *SNCA* y reducen la cantidad o nivel de ARNm de *SNCA*, proteína de *SNCA* y/o actividad/función de *SNCA*.

Además, en algunas modalidades de los métodos en la presente, un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA* o está predispuesto a esta se selecciona para el tratamiento con el oligonucleótido o la formulación. En algunas modalidades, el método comprende seleccionar un individuo que tiene un marcador (*por ejemplo, un biomarcador*) para una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*, o predispuesto a estos, tales como, de modo no taxativo, ARNm de *SNCA*, proteína *SNCA*, actividad/función de *SNCA* o una combinación de estos. Asimismo, y como se detalla a continuación, algunas modalidades de los métodos incluyen etapas tales como medir u obtener un valor de referencia para un marcador de la expresión génica de *SNCA* y luego comparar dicho valor obtenido con uno o más valores de referencia adicionales o valores obtenidos después de que al sujeto se le administre el oligonucleótido para evaluar la efectividad del tratamiento.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* con el oligonucleótido o formulación. En algunos aspectos, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o atenuar la aparición o progresión de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* usando el oligonucleótido o formulación. En otros aspectos, se proporcionan en el presente documento métodos para lograr uno o más beneficios terapéuticos en un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* usando el oligonucleótido o formulación. En algunas modalidades, el sujeto se trata mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los oligonucleótidos proporcionados en la presente descripción. En algunas modalidades, el tratamiento comprende reducir la expresión génica de *SNCA*. En algunas modalidades, el sujeto se trata de manera terapéutica. En algunas modalidades, el sujeto se trata de manera profiláctica.

En algunas modalidades de los métodos en la presente, el oligonucleótido, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de *SNCA* de modo que la

expresión génica de *SNCA* se reduce en el sujeto, tratando así al sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de ARNm de *SNCA* se reduce en el sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de proteína *SNCA* se reduce en el sujeto. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de actividad/función de *SNCA* se reduce en el sujeto.

En algunas modalidades, el oligonucleótido o composición/formulación farmacéutica que comprende el oligonucleótido se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* de modo que la expresión de *SNCA* se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con la expresión de *SNCA* antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* de modo que la expresión de *SNCA* se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la expresión de *SNCA* antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, la expresión de *SNCA* se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con la expresión de *SNCA* en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento. En algunas modalidades, la expresión de *SNCA* se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente

65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la expresión de SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de ARNm de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con la cantidad o nivel de ARNm de SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de ARNm de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la cantidad o nivel de ARNm de SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con una cantidad o nivel de ARNm de SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o

control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con una cantidad o nivel de ARNm de SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control.

En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de proteína SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con la cantidad o nivel de proteína SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de proteína SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la cantidad o nivel de proteína SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de proteína SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la cantidad o nivel de proteína SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica.

aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con una cantidad o nivel de proteína SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de proteína SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con una cantidad o nivel de proteína SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento.

En algunas modalidades de los métodos en la presente, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con la cantidad o nivel de actividad/función de SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos de la presente descripción, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA de modo que una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a

aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con la cantidad o nivel de actividad/función de SNCA antes de la administración del oligonucleótido o composición farmacéutica. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % en comparación con una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento. En algunas modalidades, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA se reduce en el sujeto en al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 99 % o más de 99 % durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o aproximadamente 7 días a aproximadamente 91 días en comparación con una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA en un sujeto (*por ejemplo*, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o que recibe un oligonucleótido, composición farmacéutica o tratamiento de control.

Los métodos adecuados para determinar la expresión génica de SNCA tales como la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA y/o una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA en el sujeto, o en una muestra del sujeto, son conocidos en la técnica. Además, los ejemplos expuestos en el presente documento ilustran métodos ilustrativos para determinar la expresión génica de SNCA.

En algunas modalidades, la expresión génica de SNCA tal como la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA, o cualquier combinación de estos, se reduce en una célula (*por ejemplo*, un oligodendrocito), una población o un grupo de células (*por ejemplo*, un organoide), un órgano (*por ejemplo*, corteza frontal), sangre o una fracción de la misma (*por ejemplo*, plasma), un tejido (*por ejemplo*, tejido cerebral), una muestra (*por ejemplo*, una muestra de biopsia cerebral) o cualquier otro material biológico obtenido o aislado del sujeto. En algunas modalidades, la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA, o

cualquier combinación de estos, se reduce en más de un tipo de célula (*por ejemplo, un oligodendrocito y uno o más tipos de células*), más de un grupo de células, más de un órgano (*por ejemplo, cerebro y uno o más de otros órganos*), más de una fracción de sangre (*por ejemplo, plasma y una o más fracciones de sangre*), más de un tipo de tejido (*por ejemplo, tejido cerebral y uno o más tipos de tejido*), más de un tipo de muestra (*por ejemplo, una muestra de biopsia cerebral y uno o más tipos de muestra de biopsia*) obtenida o aislada del sujeto. En algunas modalidades, la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA o cualquier combinación de estos se reduce en uno o más de la médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globus pallidus, mesencéfalo tegmentum, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa y núcleo dentado cerebeloso. En algunas modalidades, la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA o cualquier combinación de estos se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociada con la enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, el tejido asociado con la enfermedad de Parkinson incluye, de modo no taxativo, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia y médula. En algunas modalidades, la expresión de SNCA, una cantidad o nivel de ARNm de SNCA, una cantidad o nivel de proteína SNCA, una cantidad o nivel de actividad/función de SNCA o cualquier combinación de estos se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociada con atrofia de múltiples sistemas. En algunas modalidades, el tejido asociado con la atrofia de múltiples sistemas incluye, de modo no taxativo, núcleo caudado, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, corteza cerebelosa, materia blanca cerebelosa, médula, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar.

Los ejemplos de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de SNCA incluyen, atrofia de sistemas múltiples, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.

Debido a su alta especificidad, el oligonucleótido en el presente documento se dirige específicamente a ARNm de SNCA de genes diana de células, tejido(s) u órgano(s) (*por ejemplo, cerebro*). En la prevención de la enfermedad, el gen diana puede ser uno que se requiere para el inicio o mantenimiento de la enfermedad o que se ha identificado como asociado con un mayor riesgo de contraer la enfermedad. En el tratamiento de una enfermedad, el oligonucleótido puede ponerse en contacto con las células, tejido(s) u órgano(s) (*por ejemplo, cerebro*) que exhiben o son responsables de mediar en la enfermedad.

Por ejemplo, un oligonucleótido sustancialmente idéntico a todo o parte de un gen de tipo silvestre (*es decir*, nativo) o mutado asociado con una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* puede ponerse en contacto con o introducirse en una célula o tejido tipo de interés tal como un oligodendrocito u otra célula cerebral.

En algunas modalidades, *SNCA* puede ser de cualquier mamífero, tal como un ser humano y puede silenciarse de acuerdo con el método descrito en la presente descripción.

Los métodos en el presente documento implican típicamente administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido, es decir, una cantidad capaz de producir un resultado terapéutico deseable. Una cantidad terapéuticamente aceptable puede ser una cantidad que puede tratar terapéuticamente una enfermedad, trastorno o afección. La cantidad/dosificación apropiada para cualquier sujeto dependerá de ciertos factores, que incluyen el tamaño del sujeto, el área de superficie corporal, la edad, la composición particular que se va a administrar, el o los ingredientes activos en la composición, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se administran simultáneamente.

En algunas modalidades, se administra al sujeto cualquiera de los oligonucleótidos o composiciones de la presente descripción por vía enteral (*por ejemplo*, por vía oral, mediante sonda de alimentación gástrica, mediante sonda de alimentación duodenal, *mediante* gastrostomía o por vía rectal), por vía parenteral (*por ejemplo*, mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa o infusión, inyección o infusión intraarterial, infusión intraósea, inyección intramuscular, inyección intracerebral, inyección intracerebroventricular, intratecal), tópicamente (*por ejemplo*, epicutánea, inhalatoria, a través de gotas oculares o a través de una membrana mucosa), o mediante inyección directa en un órgano diana (*por ejemplo*, el cerebro de un sujeto). Típicamente, el oligonucleótido o composición se administra por vía intravenosa o subcutánea. En algunas modalidades, el oligonucleótido o la composición se administra al líquido cefalorraquídeo. En algunas modalidades, el oligonucleótido o composición se administra por vía intratecal. En algunas modalidades, el oligonucleótido o composición se administra por vía intracerebroventricular. En algunas modalidades, el oligonucleótido o composición se administra mediante inyección magna intracisternal.

Como un conjunto no taxativo de ejemplos, el oligonucleótido se administraría típicamente trimestralmente (una vez cada tres meses), bimensualmente (una vez cada dos meses), mensualmente o semanalmente. Por ejemplo, el oligonucleótido puede administrarse cada semana o a intervalos de dos o tres semanas. Alternativamente, el oligonucleótido se puede administrar diariamente. En algunas modalidades, a un sujeto se le administra una o más dosis de carga del oligonucleótido seguido de una o más dosis de mantenimiento del oligonucleótido.

En algunas modalidades, el sujeto que se va a tratar es un primate humano o no humano u otro sujeto mamífero. Otros sujetos ejemplares incluyen animales domesticados tales como perros y gatos; ganado tal como caballos, ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras y pollos; y animales tales como ratones, ratas, cobayas y hámsteres.

Kits

En algunas modalidades, se proporciona un kit que comprende un oligonucleótido descrito en la presente (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) e instrucciones para su uso. En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un prospecto que contiene instrucciones para el uso del kit y/o cualquier componente de este. En algunas modalidades, el kit comprende, en un recipiente adecuado, el oligonucleótido, uno o más controles y diversos tampones, reactivos, enzimas y otros ingredientes estándar bien conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el recipiente comprende al menos un vial, pocillo, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringa u otro medio de recipiente, en el que se coloca el oligonucleótido y, en algunos casos, alícuotas adecuadas. En algunas modalidades en las que se proporciona un componente adicional, el kit contiene recipientes adicionales en los que se coloca este componente. Los kits también pueden incluir un medio para contener el oligonucleótido y cualquier otro reactivo en confinamiento cerrado para la venta comercial. Dichos recipientes pueden incluir recipientes de plástico moldeados por inyección o por soplado en los que se retienen los viales deseados. Los envases y/o kits pueden incluir etiquetado con instrucciones de uso y/o advertencias.

En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un portador farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica, e instrucciones para tratar o retrasar la progresión de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* en un sujeto que lo necesite.

En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un portador farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica, e instrucciones para administrar el oligonucleótido o la composición farmacéutica al líquido cefalorraquídeo para reducir la expresión génica de *SNCA* en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal en un sujeto que lo necesite.

Definiciones

Tal como se usa en la presente, "aproximadamente" o "alrededor de", tal como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En determinadas modalidades, "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %,

12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (superior o inferior a) el valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100 % de un valor posible).

Como se usa en el presente documento, "administrar", "administrar", "administración" y similares se refieren a proporcionar una sustancia (*por ejemplo*, un oligonucleótido) a un sujeto de una manera que es farmacológicamente útil (*por ejemplo*, para tratar una enfermedad, trastorno o afección en el sujeto).

Tal como se usa en la presente, "receptor de asialoglicoproteína" o "ASGPR" se refiere a una lectina bipartita de tipo C formada por una subunidad principal de 48 kDa (ASGPR-1) y una subunidad menor de 40 kDa (ASGPR-2). La ASGPR se expresa principalmente en la superficie sinusoidal de las células hepatocíticas y tiene un papel importante en la unión, internalización y posterior eliminación de las glicoproteínas circulantes que contienen residuos de extremo de galactosa o GalNAc (asialoglicoproteínas).

Tal como se usa en el presente documento, "atenuar", "atenuar", "atenuación" y similares se refieren a reducir o detener eficazmente. Como un ejemplo no taxativo, uno o más de los tratamientos en el presente documento pueden reducir o detener eficazmente la aparición o progresión de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* en un sujeto. Esta atenuación puede ejemplificarse mediante, *por ejemplo*, una disminución en uno o más aspectos (*por ejemplo*, síntomas, características tisulares y actividad celular, inflamatoria o inmunológica, *etc.*) de una enfermedad asociada con la expresión génica de *SNCA*, sin progresión detectable (empeoramiento) de uno o más aspectos de la enfermedad, trastorno o afección, o sin aspectos detectables de la enfermedad en un sujeto cuando de otro modo podría esperarse.

Tal como se usa en la presente, "complementario" se refiere a una relación estructural entre dos nucleótidos (*por ejemplo*, en dos ácidos nucleicos opuestos o en regiones opuestas de una sola cadena de ácido nucleico) que permite que los dos nucleótidos formen pares de bases entre sí. *Por ejemplo*, un nucleótido de purina de un ácido nucleico que es complementario a un nucleótido de pirimidina de un ácido nucleico opuesto puede emparejarse formando enlaces de hidrógeno entre sí. En algunas modalidades, los nucleótidos complementarios pueden formar pares de bases de la manera de Watson-Crick o de cualquier otra manera que permita la formación de dúplex estables. En algunas modalidades, dos ácidos nucleicos pueden tener regiones de múltiples nucleótidos que son complementarias entre sí para formar regiones de complementariedad, como se describe en la presente descripción.

Tal como se usa en la presente, "desoxirribonucleótido" se refiere a un nucleótido que tiene

un hidrógeno en lugar de un hidroxilo en la posición 2' de su azúcar de pentosa en comparación con un ribonucleótido. Un desoxirribonucleótido modificado es un desoxirribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos de la posición 2', incluyendo modificaciones o sustituciones en o del azúcar, grupo fosfato o base.

Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido bicatenario" u "oligonucleótido ds" se refiere a un oligonucleótido que está sustancialmente en forma de dúplex. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementario de región(es) dúplex de un oligonucleótido ds se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementarias de región(es) dúplex de un oligonucleótido ds se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de cadenas de ácido nucleico que están unidas covalentemente. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementario de la región o regiones dúplex de un oligonucleótido ds se forma a partir de una cadena de ácido nucleico simple que se pliega (*por ejemplo, mediante* una horquilla) para proporcionar secuencias antiparalelas complementarias de nucleótidos que se emparejan entre sí. En algunas modalidades, un oligonucleótido ds comprende dos cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente que están completamente dúplexadas entre sí. Sin embargo, en otras modalidades, un oligonucleótido ds comprende dos cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente que están parcialmente dúplexadas (*por ejemplo, que tienen salientes en uno o ambos extremos*). En algunas modalidades, un oligonucleótido ds comprende una secuencia antiparalela de nucleótidos que son parcialmente complementarios y, por lo tanto, pueden tener uno o más emparejamientos erróneos, que pueden incluir emparejamientos erróneos internos o emparejamientos erróneos finales.

Tal como se usa en la presente, "dúplex", en referencia a ácidos nucleicos (*por ejemplo, oligonucleótidos*), se refiere a una estructura formada a través del apareamiento de bases complementarias de dos secuencias antiparalelas de nucleótidos.

Tal como se usa en la presente, "excipiente" se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición, *por ejemplo*, para proporcionar o contribuir a una consistencia o efecto estabilizante deseado.

Tal como se usa en la presente, "enlazador lábil" se refiere a un enlazador que se puede escindir (*por ejemplo, mediante* pH ácido). Un "enlazador bastante estable" se refiere a un enlazador que no se puede escindir.

Tal como se usa en la presente, "bucle" se refiere a una región no apareada de un ácido nucleico (*por ejemplo, oligonucleótido*) que está flanqueada por dos regiones antiparalelas del ácido nucleico que son suficientemente complementarias entre sí, de modo que en

condiciones de hibridación apropiadas (*por ejemplo*, en un tampón de fosfato, en células), las dos regiones antiparalelas, que flanquean la región no apareada, se hibridan para formar un dúplex (denominado "vástago").

Tal como se usa en la presente, "enlace internucleotídico modificado" se refiere a un enlace internucleotídico que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un enlace internucleotídico de referencia que comprende un enlace fosfodiéster. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un enlace de origen no natural. Típicamente, un enlace internucleotídico modificado confiere una o más propiedades deseables a un ácido nucleico en el que está presente el enlace internucleotídico modificado. Por ejemplo, un nucleótido modificado puede mejorar la estabilidad térmica, resistencia a la degradación, resistencia a nucleasas, solubilidad, biodisponibilidad, bioactividad, inmunogenicidad reducida, *etc.*

Tal como se usa en la presente, "nucleótido modificado" se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un nucleótido de referencia correspondiente que se selecciona de: ribonucleótido de adenina, ribonucleótido de guanina, ribonucleótido de citosina, ribonucleótido de uracilo, desoxirribonucleótido de adenina, desoxirribonucleótido de guanina, desoxirribonucleótido de citosina y desoxirribonucleótido de timidina. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un nucleótido de origen no natural. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene una o más modificaciones químicas en su grupo azúcar, nucleobase y/o fosfato. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene uno o más restos químicos conjugados con un nucleótido de referencia correspondiente. Típicamente, un nucleótido modificado confiere una o más propiedades deseables a un ácido nucleico en el que está presente el nucleótido modificado. Por ejemplo, un nucleótido modificado puede mejorar la estabilidad térmica, resistencia a la degradación, resistencia a nucleasas, solubilidad, biodisponibilidad, bioactividad, inmunogenicidad reducida, *etc.*

Tal como se usa en la presente, "estructura de tetrabucle con muesca" o "estructura de tetraL con muesca" se refiere a una estructura de un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido de ARNi) que se caracteriza por hebras de sentido (pasajero) y antisentido (guía) separadas, en las que la hebra de sentido tiene una región de complementariedad con la hebra de antisentido, y en las que al menos una de las hebras, generalmente la hebra de sentido, tiene un tetraL configurado para estabilizar una región de vástago adyacente formada dentro de la al menos una hebra.

Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido" se refiere a un ácido nucleico corto (*por ejemplo*, menos de aproximadamente 100 nucleótidos de longitud). Un oligonucleótido puede ser ss o ds. Un oligonucleótido puede o no tener regiones dúplex. Como un conjunto de

ejemplos no limitantes, un oligonucleótido puede ser, de modo no taxativo, un ARN de interferencia pequeño (ARNip), microARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN de interferencia de sustrato dicer (ARNsids), oligonucleótido antisentido (ASO), ARNsi corto o ARNsi ss. En algunas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido ds y es un oligonucleótido de ARNi.

Tal como se usa en la presente, "saliente" se refiere al nucleótido o nucleótidos sin emparejamiento de bases de extremo que resultan de una cadena o región que se extiende más allá del extremo de una cadena complementaria con la que la cadena o región forma un dúplex. En algunas modalidades, un saliente comprende uno o más nucleótidos no emparejados que se extienden desde una región dúplex en el extremo 5' o el extremo 3' de un oligonucleótido ds. En determinadas modalidades, el saliente es un saliente 3' o 5' en la hebra de antisentido o hebra de sentido de un oligonucleótido ds.

Tal como se usa en la presente, "análogo de fosfato" se refiere a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y/o estéricas de un grupo fosfato. En algunas modalidades, un análogo de fosfato se posiciona en el nucleótido del extremo 5' de un oligonucleótido en lugar de un 5'-fosfato, que a menudo es susceptible de eliminación enzimática. En algunas modalidades, un análogo de 5' fosfato contiene un enlace resistente a fosfatasa. Los ejemplos de análogos de fosfato incluyen, de modo no taxativo, 5' fosfonatos, tales como 5' metilfosfonato (5'-MP) y 5'-(E)-vinilfosfonato (5'-VP). En algunas modalidades, un oligonucleótido tiene un análogo de fosfato en una posición 4'-carbono del azúcar (denominado "análogo de 4'-fosfato") en un nucleótido del extremo 5'. Un ejemplo de un análogo de 4'-fosfato es oximetilfosfonato, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo está unido al resto de azúcar (*por ejemplo*, en su carbono 4') o análogo de este. *Ver, por ejemplo*, las solicitudes de patente provisionales estadounidenses n.º 62/383,207 (presentada el 2 de septiembre de 2016) y 62/393,401 (presentada el 12 de septiembre de 2016). Se han desarrollado otras modificaciones para el extremo 5' de los oligonucleótidos (*ver, por ejemplo*, la solicitud de patente internacional n.º WO 2011/133871; la patente estadounidense n.º 8,927,513; y Prakash *et al.* (2015) *Nucleic Acids Res.* 43:2993-3011).

Tal como se usa en la presente, "SNCA" se refiere a sinucleína alfa. El SNCA se encuentra abundantemente en el cerebro e inhibe la fosfolipasa D2. Funciona en la señalización sináptica y el tráfico de membranas. El ARNm que codifica SNCA humano de tipo silvestre se establece en la SEQ ID NO: 1677. El ARNm que codifica SNCA de ratón se expone en la SEQ ID NO: 1678. El ARNm que codifica SNCA de mono se expone en la SEQ ID NO: 1679. Como se usa en el presente documento, "expresión reducida" de un gen (*por ejemplo*, SNCA) se refiere a una disminución en la cantidad o nivel de transcrito de ARN (*por ejemplo*, ARNm de SNCA) o proteína codificada por el gen y/o una disminución en la cantidad o nivel de

actividad/función del gen y/o proteína en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto, en comparación con una referencia apropiada (*por ejemplo*, una célula de referencia, población de células, muestra o sujeto). Por ejemplo, el acto de poner en contacto una célula con un oligonucleótido (*por ejemplo*, un oligonucleótido tal como un oligonucleótido de ARNi que comprende una hebra de antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos que comprende ARNm de SNCA) puede dar como resultado una disminución en la cantidad o nivel de ARNm de SNCA, proteína de SNCA y/o actividad/función de SNCA (*por ejemplo*, a través de la inactivación y/o degradación de ARNm de SNCA por la vía de ARNi) en comparación con una célula que no se trata con el oligonucleótido. De manera similar, y tal como se usa en el presente documento, "reducir la expresión" se refiere a un acto que da como resultado una expresión reducida de un gen (*por ejemplo*, SNCA).

Tal como se usa en la presente, "reducción de la expresión génica de SNCA" se refiere a una disminución en la cantidad o nivel de ARNm de SNCA, proteína de SNCA y/o actividad/función de SNCA en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto en comparación con una referencia apropiada (*por ejemplo*, una célula de referencia, población de células, muestra o sujeto).

Tal como se usa en la presente, "región de complementariedad" se refiere a una secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico (*por ejemplo*, un oligonucleótido ds) que es suficientemente complementaria a una secuencia antiparalela de nucleótidos para permitir la hibridación entre las dos secuencias de nucleótidos en condiciones de hibridación apropiadas (*por ejemplo*, en un amortiguador de fosfato, en una célula, etc.). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento que tiene una región complementaria a una secuencia objetivo de ARNm.

Tal como se usa en la presente, "ribonucleótido" se refiere a un nucleótido que tiene una ribosa como su azúcar de pentosa, que contiene un grupo hidroxilo en su posición 2'. Un "ribonucleótido modificado" se refiere a un ribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos de la posición 2', incluidas modificaciones o sustituciones en o de la ribosa, el grupo fosfato o la base.

Tal como se usa en el presente documento, "oligonucleótido de ARNi" se refiere a (a) un oligonucleótido ds que tiene una hebra con sentido y una hebra antisentido en el que la hebra antisentido o parte de la hebra antisentido se usa por la endonucleasa *Argonauta 2* (Ago2) en la escisión de un ARNm diana (*por ejemplo*, ARNm de SNCA) o (b) un oligonucleótido ss que tiene una única hebra antisentido, en el que la hebra antisentido (o parte de esa hebra antisentido) se usa por la endonucleasa Ago2 en la escisión de un ARNm diana (*por ejemplo*, ARNm de SNCA).

Tal como se usa en la presente, "cadena" se refiere a una única secuencia contigua de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces internucleotídicos (*por ejemplo*, enlaces fosfodiéster o enlaces fosforotioato). En algunas modalidades, una cadena tiene dos extremos libres (*por ejemplo*, un extremo 5' y un extremo 3').

Tal como se usa en la presente, "sujeto" significa cualquier mamífero, incluidos ratones, conejos y seres humanos. En una modalidad, el sujeto es un ser humano o NHP. Además, "individuo" o "paciente" se pueden usar indistintamente con "sujeto".

Tal como se usa en la presente, "sintético" se refiere a un ácido nucleico u otra molécula que se sintetiza artificialmente (*por ejemplo*, usando una máquina tal como, por ejemplo, un sintetizador de ácido nucleico en estado sólido) o que de otro modo no se deriva de una fuente natural (*por ejemplo*, una célula u organismo) que normalmente produce la molécula.

Tal como se usa en la presente, "ligando de direccionamiento" se refiere a una molécula (*por ejemplo*, un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol o polipéptido) que se une selectivamente a una molécula afín (*por ejemplo*, un receptor) de un tejido o célula de interés y que es conjugable con otra sustancia con el fin de direccionar la otra sustancia al tejido o célula de interés. Por ejemplo, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento puede conjugarse con un oligonucleótido con el fin de direccionar el oligonucleótido a un tejido o célula específica de interés. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se une de forma selectiva a un receptor de superficie celular. Por consiguiente, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento cuando se conjuga con un oligonucleótido facilita la administración del oligonucleótido en una célula particular a través de la unión selectiva a un receptor expresado en la superficie de la célula y la internalización endosómica por la célula del complejo que comprende el oligonucleótido, ligando de direccionamiento y receptor. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un oligonucleótido *mediante* un enlazador que se escinde después o durante la internalización celular de modo que el oligonucleótido se libera del ligando de direccionamiento en la célula.

Tal como se usa en la presente, "tetrabucle" o "tetraL" se refiere a un bucle que aumenta la estabilidad de un dúplex adyacente formado por hibridación de secuencias flanqueantes de nucleótidos. El aumento en la estabilidad es detectable como un aumento en la temperatura de fusión (T_m) de un dúplex de vástago adyacente que es superior al T_m del dúplex de vástago adyacente esperado, en promedio, de un conjunto de bucles de longitud comparable que consiste en secuencias que se seleccionan aleatoriamente de nucleótidos. Por ejemplo, un tetraL puede conferir una T_m de al menos aproximadamente 50 °C, al menos aproximadamente 55 °C, al menos aproximadamente 56 °C, al menos aproximadamente 58 °C, al menos aproximadamente 60 °C, al menos aproximadamente 65 °C o al menos aproximadamente 75 °C en NaHPO₄ 10 mM a una horquilla que comprende un dúplex de al

menos 2 pares de bases (pb) de longitud. En algunas modalidades, un tetraL puede estabilizar un pb en un dúplex de vástago adyacente mediante interacciones de apilamiento. Además, las interacciones entre los nucleótidos en un tetraL incluyen, de modo no taxativo, emparejamiento de bases no Watson-Crick, interacciones de apilamiento, enlaces de hidrógeno e interacciones de contacto (Cheong *et al.* (1990) *Nature* 346:680-682; y Heus & Pardi (1991) *Science* 253:191-94). En algunas modalidades, un tetraL comprende o consiste en de 3 a 6 nucleótidos y es típicamente de 4 a 5 nucleótidos. En determinadas modalidades, un tetraL comprende o consiste en 3, 4, 5 o 6 nucleótidos, que pueden o no estar modificados (*por ejemplo*, que pueden o no estar conjugados con un resto de direccionamiento). En determinadas modalidades, un tetraL comprende o consiste en 3, 4, 5 o 6 nucleótidos, que pueden o no estar modificados (*por ejemplo*, que pueden o no estar conjugados con un ligando de direccionamiento). En una modalidad, un tetraL consiste en 4 nucleótidos. Se puede usar cualquier nucleótido en el tetraL y se pueden usar símbolos IUPAC-IUB estándar para tales nucleótidos como se describe en Cornish-Bowden (1985) *Nucleic Acids Res.* 13:3021-30. Por ejemplo, la letra "N" se puede usar para significar que cualquier base puede estar en esa posición, la letra "R" se puede usar para mostrar que A (adenina) o G (guanina) pueden estar en esa posición, y "B" se puede usar para mostrar que C (citosina), G (guanina), T (timina) o U (uracilo) pueden estar en esa posición. Los ejemplos de tetrabucles incluyen la familia UNCG de tetrabucles (*por ejemplo*, UUCG), la familia GNRA de tetrabucles (*por ejemplo*, GAAA) y el tetrabucle CUUG (Woese *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 87:8467-71; y Antao *et al.* (1991) *Nucleic Acids Res.* 19:5901-05). Los ejemplos de tetrabucles de ADN incluyen la familia d(GNNA) de tetrabucles (*por ejemplo*, d(GTTA), la familia d(GNRA)) de tetrabucles, la familia d(GNAB) de tetrabucles, la familia d(CNNG) de tetrabucles y la familia d(TNCG) de tetrabucles (*por ejemplo*, d(TTCG)). Ver, *por ejemplo*, Nakano *et al.* (2002) *Biochem.* 41:4281-92; Shinji *et al.* (2000) *Nippon Kagakkai Koen Yokoshu* 78:731. En algunas modalidades, el tetraL está contenido dentro de una estructura de tetraL con muescas.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratar" se refiere al acto de proporcionar atención a un sujeto que lo necesite, por ejemplo, administrando un agente terapéutico (*por ejemplo*, un oligonucleótido en el presente documento tal como un oligonucleótido de ARNi) al sujeto, con el fin de mejorar la salud y/o el bienestar del sujeto con respecto a una afección existente (*por ejemplo*, una enfermedad, trastorno) o para prevenir o disminuir la probabilidad de que ocurra una afección. En algunas modalidades, el tratamiento implica reducir la frecuencia o gravedad de al menos un signo, síntoma o factor contribuyente de una afección (*por ejemplo*, enfermedad, trastorno) experimentada por el sujeto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de oligonucleótidos de ARNi

Síntesis y purificación de oligonucleótidos

Los oligonucleótidos (es decir, oligonucleótidos de ARNi) descritos en los Ejemplos anteriores se sintetizan químicamente usando métodos descritos en el presente documento. Generalmente, los oligonucleótidos de ARNi se sintetizan usando métodos de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida como se describe para ARNip 19-23meros (ver, por ejemplo, Scaringe *et al.* (1990) *Nucleic Acids Res.* 18:5433-5441 y Usman *et al.* (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:7845-45; ver también, Patentes estadounidenses n.º 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 y 6,469,158) además de usar la síntesis de fosforamidita conocida (ver, por ejemplo, Hughes & Ellington (2017) *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9(1):a023812; Beaucage & Caruthers (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:1859-62). Los oligonucleótidos de ARNbc con una secuencia central de 19meros se formatearon en construcciones que tenían una hebra de sentido de 25meros y una hebra de antisentido de 27meros para permitir el procesamiento por la maquinaria de ARNi. La secuencia central de 19meros es complementaria a una región en el ARNm de SNCA.

Las cadenas de ARN individuales se sintetizaron y se purificaron por HPLC de acuerdo con los métodos estándar (Integrated DNA Technologies; Coralville, IA). Por ejemplo, los oligonucleótidos de ARN se sintetizaron usando química de fosforamidita en fase sólida, se desprotegieron y se desalaron en columnas NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ) usando técnicas estándar (Damha & Olgivie (1993) *Methods Mol. Biol.* 20:81-114; Wincott *et al.* (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2677-84). Los oligómeros se purificaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (IE-HPLC) en una columna Amersham Source 15Q (1,0 cm x 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech) usando un gradiente lineal escalonado de 15 min. El gradiente varió de 90:10 Amortiguadores A:B a 52:48 Amortiguadores A:B, donde el Amortiguador A es Tris 100 mM pH 8,5 y el Amortiguador B es Tris 100 mM pH 8,5, NaCl 1 M. Las muestras se controlaron a 260 nm, y los picos correspondientes a las especies de oligonucleótidos de longitud completa se recogieron, se agruparon, se desalaron en columnas NAP-5 y se liofilizaron.

La pureza de cada oligómero se determinó mediante electroforesis capilar (CE) en un Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA). Los capilares CE tienen un diámetro interno de 100 µm y contienen ssDNA 100R Gel (Beckman-Coulter). Típicamente, se inyectaron aproximadamente 0,6 nmoles de oligonucleótido en un capilar, se hicieron correr en un campo eléctrico de 444 V/cm, y se detectaron por absorbancia UV a 260 nm. El amortiguador de ejecución de Tris-Borato-7 desnaturalizante de M-urea se adquirió de Beckman-Coulter. Se obtuvieron oligonucleótidos que eran al menos 90 % puros como se

evalúa por CE para su uso en los experimentos descritos a continuación. La identidad del compuesto se verificó mediante espectroscopía de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) en una estación de trabajo de biospectrometría Voyager DE™ (Applied Biosystems; Foster City, CA) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Se obtuvieron masas moleculares relativas de todos los oligómeros, a menudo dentro del 0,2 % de la masa molecular esperada.

Preparación de dúplex

los oligómeros de ARN ss se resuspendieron (*por ejemplo*, a una concentración de 100 μ M) en Amortiguador dúplex que consistía en acetato de potasio 100 mM, HEPES 30 mM, pH 7,5. Las hebras complementarias sentido y antisentido se mezclaron en cantidades molares iguales para producir una solución final de, *por ejemplo*, dúplex de 50 μ M. Las muestras se calentaron hasta 100 °C durante 5 min en Amortiguador de ARN (IDT) y se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente antes de su uso. Los oligonucleótidos de ARNi se almacenaron a -20°C. Los oligómeros de ARN ss se almacenaron liofilizados o en agua libre de nucleasas a -80°C.

Ejemplo 2: Generación de oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA

SNCA codifica SNCA, una proteína neuronal que inhibe la fosfolipasa D2. El SNCA participa en la regulación del tráfico de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores. La expresión anormal de SNCA puede conducir a diversas enfermedades del cerebro, que incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de Parkinson y atrofia de múltiples sistemas. Se identificaron y generaron oligonucleótidos capaces de inhibir la expresión de ARNm de SNCA.

Identificación de secuencias diana de ARNm de SNCA

Para generar oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA, se usó un algoritmo basado en ordenador para identificar computacionalmente secuencias diana de ARNm de SNCA adecuadas para ensayar la inhibición de la expresión de SNCA por la vía de ARNi. El algoritmo proporcionó secuencias de hebra de antisentido de oligonucleótido de ARNi, cada una con una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de SNCA adecuada de ARNm humano (Hs) o murino (Mm) (*por ejemplo*, SEQ ID NO: 1677 y 1678, respectivamente; **Tabla 1**). Debido a la conservación de la secuencia entre especies, algunas de las secuencias diana de ARNm de SNCA identificadas para ARNm de SNCA humano son homólogas a la secuencia diana de ARNm de SNCA correspondiente de ARNm de SNCA murino (mM) (SEQ ID NO: 1678; **Tabla 1**; es decir, doble común) y/o ARNm de SNCA de mono (Mf) (SEQ ID NO: 1679; **Tabla 1**; es decir, triple común). Se predice que los oligonucleótidos de ARNi que actúan

sobre SNCA que comprenden una región de complementariedad con secuencias diana de ARNm de SNCA homólogas con similitud de secuencia de nucleótidos tienen la capacidad de dirigirse a ARNm de SNCA homólogos (*por ejemplo*, ARNm de SNCA humano y de SNCA de mono).

Tabla 1: Secuencias de ARNm de SNCA humana, SNCA de mono y SNCA de ratón a modo ilustrativo.

Especie	GenBank Ref Seq #	SEQ ID NO
Humano (Hs)	NM_00345,3	1677
Ratón (Mm)	NM_001042451,2	1678
Mono cynomolgus (Mf)	XM_005555420,2	1679

Los oligonucleótidos de ARNi (formateados como oligonucleótidos de DsiARN) se generaron como se describe en el **Ejemplo 1** para la evaluación *in vitro*. Cada DsiARN se generó con el mismo patrón de modificación, y cada uno con una hebra guía única que tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de SNCA identificada por el algoritmo. Las modificaciones para el DsiARN sentido y antisentido incluyeron lo *siguiente* (X-cualquier nucleótido; nucleótido modificado con *m*-2'-OMe; nucleótido modificado con r-ribosilo):

Hebra de sentido:

5' rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXXX 3'

Hebra de antisentido:

3' mXmXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXmXmXmXmX 5'

Ensayos basados en células in vitro

La capacidad de cada uno de los DsiARN modificados en la **Tabla 2** para reducir el ARNm de SNCA se midió usando ensayos basados en células *in vitro*. En resumen, las células Huh7 humanas (línea celular de hepatocitos) que expresan SNCA humano endógeno se transfectaron con cada uno de los DsiARN enumerados en la **Tabla 2** a 0,5 nM (Fase 1) o seleccionaron DsiARN a 0,5 nM, 0,1 nM y 0,02 nM (Fase 2) en pocillos separados de una placa de cultivo celular de múltiples pocillos. Las células se mantuvieron durante 24 horas después de la transfección con el DARNsi modificado, y después se determinó la cantidad de ARNm de SNCA restante de las células transfectadas usando un ensayo de qPCR basado en TAQMAN® usando los siguientes cebadores: Adelante: AGG GTG TTC TCT ATG TAG GCT (SEQ ID NO: 2451); Reverso: ACT GCT CCT CCA ACA TTT GTC (SEQ ID NO: 2452); Sonda: TGCTCTTTG/ZEN/GTCTTCTCAGCCACTG (SEQ ID NO:2453). Los pares de cebadores se ensayaron para determinar el % de ARNm restante como se representa en la **Tabla 2**. Los DsiARN que dan como resultado un ARNm de SNCA igual o inferior al 13 % restante en las

células transfectadas con DsiARN en comparación con las células transfectadas de forma simulada se consideraron "aciertos" de DsiARN. El ensayo basado en células Huh7 que evalúa la capacidad de los DsiARN enumerados en la **Tabla 2** para inhibir la expresión génica de *SNCA* identificó varios DsiARN candidatos.

Tomados en conjunto, estos resultados muestran que los DARNsi diseñados para dirigirse a ARNm de *SNCA* humano inhiben la expresión génica de *SNCA* en células, como se determina por una cantidad reducida de ARNm de *SNCA* en células transfectadas con DARNsi con respecto a células de control. Estos resultados demuestran que las secuencias de nucleótidos que comprenden el DsiARN son útiles para generar oligonucleótidos de ARNi para inhibir la expresión génica de *SNCA*. Además, estos resultados demuestran que múltiples secuencias diana de ARNm de *SNCA* son adecuadas para la inhibición mediada por ARNi de la expresión génica de *SNCA*.

Tabla 2: Resultados del cribado *in vitro*.

			0,5 nM (Fase 1)		0,5 nM (Fase 2)		0,1 nM (Fase 2)		0,02 nM (Fase 2)	
Constructo	Hebra de sentido SEQ ID NO	Hebra de antisentido SEQ ID NO	% restante	SEM	% restante	SEM	% restante	SEM	% restante	SEM
SNCA-259	1	385	21,028	7,767						
SNCA-260	2	386	10,924	7,093	37,112	5,627	28,096	8,714	79,81	7,104
SNCA-261	3	387	35,842	15,053						
SNCA-262	4	388	17,541	8,957						
SNCA-263	5	389	17,382	10,863						
SNCA-264	6	390	36,491	18,92						
SNCA-285	7	391	49,492	26,24						
SNCA-288	8	392	49,592	19,43						
SNCA-289	9	393	8,115	3,208	43,444	7,701	27,964	8,808	81,547	10,004
SNCA-290	10	394	38,872	10,445						
SNCA-292	11	395	29,695	7,526						
SNCA-293	12	396	9,825	4,634	22,757	4,4	36,61	7,78	58,649	13,758
SNCA-294	13	397	13,107	4,749	37,536	4,852	30,59	3,325	52,451	6,372
SNCA-295	14	398	33,409	9,494						
SNCA-296	15	399	16,99	5,748						
SNCA-297	16	400	40,332	10,053						
SNCA-407	17	401	18,159	2,562						
SNCA-408	18	402	11,591	3,87	33,765	3,647	25,106	5,023	67,476	8,155
SNCA-409	19	403	38,371	7,67						

SNCA-410	20	404	18,726	11,196						
SNCA-411	21	405	17,893	4,02						
SNCA-412	22	406	11,516	4,359	47,246	6,569	27,393	6,544	37,152	4,036
SNCA-413	23	407	14,504	5,535						
SNCA-414	24	408	27,844	7,473						
SNCA-415	25	409	20,554	12,528						
SNCA-416	26	410	19,024	3,911						
SNCA-417	27	411	12,153	2,561	35,679	5,906	23,925	5,503	52,532	11,956
SNCA-418	28	412	22,664	11,484						
SNCA-419	29	413	9,869	6,642	39,642	5,514	33,021	6,914	41,898	4,856
SNCA-420	30	414	12,122	4,44	27,797	3,652	26,587	8,315	47,288	8,683
SNCA-421	31	415	6,679	2,43	30,227	6,532	27,521	4,281	55,495	17,603
SNCA-422	32	416	16,366	6,3						
SNCA-423	33	417	34,694	8,893						
SNCA-424	34	418	12,914	4,06	35,198	5,089	30,672	4,529	61,593	7,128
SNCA-425	35	419	15,225	4,866						
SNCA-426	36	420	5,898	1,512	23,623	3,415	28,853	6,675	51,599	5,31
SNCA-427	37	421	9,735	8,3	31,398	5,755	23,728	3,694	45,858	4,865
SNCA-428	38	422	11,137	6,328	44,865	6,327	26,163	2,559	45,181	4,085
SNCA-429	39	423	9,884	4,575	21,653	4,026	26,259	5,864	40,966	7,277
SNCA-430	40	424	27,457	3,782						
SNCA-431	41	425	8,998	2,605	48,481	6,857	25,432	4,515	58,303	9,736
SNCA-432	42	426	38,792	19,736						
SNCA-433	43	427	53,456	19,289						
SNCA-434	44	428	7,412	3,571	49,317	10,869	36,72	9,856	86,058	21,28
SNCA-435	45	429	21,354	3,191						
SNCA-436	46	430	44,513	14,609						
SNCA-437	47	431	23,269	8,142						
SNCA-725	48	432	10,817	4,527	41,874	6,214	34,836	8,734	72,722	9,305
SNCA-726	49	433	18,369	7,153						
SNCA-727	50	434	11,69	1,534	41,632	4,62	34,945	7,453	74,069	5,139
SNCA-728	51	435	31,135	7,334						
SNCA-729	52	436	16,565	3,422						
SNCA-730	53	437	11,618	2,771	34,963	7,849	17,192	3,216	34,475	2,241
SNCA-731	54	438	11,056	4,648	35,328	4,627	40,424	5,885	67,647	15,711
SNCA-732	55	439	75,461	17,42						
SNCA-733	56	440	14,148	2,791						
SNCA-734	57	441	11,7	4,222	35,111	5,164	27,312	6,438	45,112	8,846
SNCA-735	58	442	18,872	2,553						
SNCA-736	59	443	58,586	17,766						
SNCA-737	60	444	6,272	1,395	39,086	9,636	34,317	6,674	73,497	6,148
SNCA-738	61	445	11,747	2,406	54,583	10,289	38,467	3,934	74,344	5,756

SNCA-739	62	446	10,99	3,496	18,361	4,756	39,08	3,562	54,152	8,21
SNCA-740	63	447	69,35	19,817						
SNCA-741	64	448	8,737	4,305	19,377	4,552	66,725	5,334	79,724	9,112
SNCA-742	65	449	8,433	3,552	33,441	4,868	30,56	7,944	70,617	4,772
SNCA-790	66	450	16,941	4,739						
SNCA-791	67	451	20,25	4,265						
SNCA-792	68	452	16,986	3,945						
SNCA-938	69	453	22,982	7,151						
SNCA-939	70	454	29,625	8,316						
SNCA-940	71	455	77,834	23,621						
SNCA-941	72	456	16,428	5,414						
SNCA-942	73	457	16,912	4,906						
SNCA-943	74	458	24,415	5,263						
SNCA-944	75	459	20,981	5,464						
SNCA-945	76	460	20,003	5,712						
SNCA-946	77	461	20,9	2,949						
SNCA-947	78	462	18,256	4,331						
SNCA-948	79	463	17,407	3,425						
SNCA-949	80	464	26,9	7,839						
SNCA-950	81	465	15,38	4,999						
SNCA-951	82	466	10,579	2,195	25,725	5,871	29,644	8,857	66,912	13,379
SNCA-952	83	467	12,643	5,775	36,383	5,003	32,949	5,078	46,625	9,677
SNCA-953	84	468	20,445	6,132						
SNCA-954	85	469	19,377	6,269						
SNCA-1081	86	470	16,369	9,735						
SNCA-1082	87	471	42,726	19,415						
SNCA-1083	88	472	18,413	5,398						
SNCA-1084	89	473	26,872	8,226						
SNCA-1085	90	474	32,544	11,55						
SNCA-1188	91	475	34,434	8,376						
SNCA-1189	92	476	33,597	10,639						
SNCA-1190	93	477	36,212	5,277						
SNCA-1191	94	478	54,982	16,216						
SNCA-1192	95	479	36,96	6,856						
SNCA-1193	96	480	52,029	24,55						
SNCA-225	97	481	14,347	3,229						
SNCA-226	98	482	19,268	7,984						
SNCA-227	99	483	4,787	1,383	41,587	8,038	35,936	6,086	42,385	9,759
SNCA-228	100	484	6,165	2,191	28,468	3,963	40,682	11,345	66,497	15,786
SNCA-229	101	485	9,606	4,668	24,686	4,171	41,949	4,391	74,199	20,715
SNCA-230	102	486	10,137	1,818	13,832	3,756	25,986	5,879	39,103	7,664
SNCA-231	103	487	9,529	3,888	32,71	4,003	35,013	9,465	55,227	5,636

SNCA-232	104	488	17,066	7,008						
SNCA-233	105	489	20,06	7,991						
SNCA-234	106	490	21,677	5,799						
SNCA-235	107	491	26,294	10,298						
SNCA-236	108	492	19,996	9,8						
SNCA-237	109	493	7,984	10,599	22,528	4,807	40,783	7,847	65,34	12,841
SNCA-238	110	494	11,813	4,894	16,115	3,206	29,219	8,812	74,975	10,255
SNCA-239	111	495	11,508	7,719	33,154	3,975	47,627	7,067	67,706	17,831
SNCA-240	112	496	13,53	4,889						
SNCA-241	113	497	19,899	6,874						
SNCA-242	114	498	5,83	5,69	29,958	7,055	32,098	8,11	63,262	14,749
SNCA-243	115	499	15,544	3,721						
SNCA-244	116	500	4,34	2,369	21,584	4,329	24,849	8,061	81,412	11,388
SNCA-245	117	501	18,764	6,481						
SNCA-246	118	502	23,857	4,59						
SNCA-247	119	503	15,174	9,291						
SNCA-248	120	504	5,441	1,321	20,623	2,402	44,023	7,469	77,315	11,73
SNCA-249	121	505	14,374	7,944						
SNCA-250	122	506	8,485	2,956	14,209	3,152	22,153	5,705	35,813	8,053
SNCA-251	123	507	9,309	2,574	21,192	5,49	39,388	9,439	54,495	9,357
SNCA-252	124	508	16,638	3,288						
SNCA-253	125	509	13,298	2,511						
SNCA-254	126	510	5,654	2,676	20,119	2,655	21,843	4,688	53,619	7,441
SNCA-256	127	511	28,53	6,232						
SNCA-330	128	512	11,724	4,488	20,966	3,786	21,548	4,295	58,124	11,871
SNCA-335	129	513	37,001	26,374						
SNCA-337	130	514	15,67	7,738						
SNCA-341	131	515	23,437	9,387						
SNCA-342	132	516	6,432	2,063	22,627	4,443	27,249	7,378	51,84	11,789
SNCA-344	133	517	10,679	5,402	23,343	3,606	33,233	4,542	67,616	8,864
SNCA-345	134	518	38,719	11,091						
SNCA-351	135	519	4,932	4,037	23,27	4,284	27,573	4,187	66,702	7,826
SNCA-353	136	520	8,895	2,611	26,016	5,32	32,58	6,87	51,731	8,723
SNCA-355	137	521	11,07	6,637	26,4	2,109	24,228	4,719	45,598	6,927
SNCA-638	138	522	10,32	3,591	30,861	4,875	43,199	7,525	55,085	9,655
SNCA-641	139	523	14,388	9,708						
SNCA-642	140	524	9,499	4,637	18,555	3,579	28,094	4,526	48,625	7,33
SNCA-647	141	525	19,686	8,814						
SNCA-648	142	526	16,775	6,624						
SNCA-650	143	527	17,623	3,844						
SNCA-652	144	528	19,589	4,808						
SNCA-653	145	529	19,395	7,726						

SNCA-654	146	530	16,734	8,572						
SNCA-656	147	531	12,377	6,682	41,918	10,66	48,746	8,211	57,445	10,006
SNCA-657	148	532	7,019	2,637	46,196	7,494	36,925	6,859	30,886	5,127
SNCA-659	149	533	21,058	12,569						
SNCA-660	150	534	16,745	7,314						
SNCA-661	151	535	45,235	11,77						
SNCA-662	152	536	80,539	22,395						
SNCA-663	153	537	21,728	11,526						
SNCA-668	154	538	14,729	3,379						
SNCA-669	155	539	13,525	4,882						
SNCA-672	156	540	19,661	7,793						
SNCA-675	157	541	6,27	2,424	33,096	6,913	23,4	3,202	39,723	8,089
SNCA-676	158	542	11,339	4,109	19,649	4,311	25,257	3,504	52,186	9,605
SNCA-689	159	543	17,236	4,674						
SNCA-724	160	544	15,301	3,793						
SNCA-744	161	545	25,371	12,622						
SNCA-745	162	546	22,027	7,134						
SNCA-746	163	547	16,917	3,299						
SNCA-751	164	548	7,046	4,365	21,584	4,247	24,528	5,148	55,641	7,8
SNCA-752	165	549	8,962	4,066	14,127	2,79	21,293	4,657	26,359	5,246
SNCA-753	166	550	13,116	4,566	32,4	4,996	32,551	9,586	46,198	9,593
SNCA-754	167	551	10,092	6,201	21,078	4,407	37,065	4,481	41,618	8,725
SNCA-755	168	552	10,167	3,77	34,641	5,11	33,916	6,369	42,694	4,827
SNCA-756	169	553	12,669	10,7	24,246	5,182	49,091	10,258	58,13	5,742
SNCA-757	170	554	7,776	3,982	21,017	3,596	27,818	4,273	42,151	7,169
SNCA-758	171	555	46,122	14,665						
SNCA-759	172	556	88,569	15,714						
SNCA-760	173	557	11,23	4,522	22,47	3,604	21,289	4,481	41,864	3,488
SNCA-761	174	558	14,274	5,024						
SNCA-762	175	559	13,223	6,405						
SNCA-789	176	560	36,561	7,308						
SNCA-795	177	561	17,339	4,453						
SNCA-796	178	562	14,282	8,129						
SNCA-797	179	563	17,559	5,909						
SNCA-798	180	564	20,326	9,797						
SNCA-799	181	565	9,776	3,404	25,468	6,855	35,649	5,913	73,684	11,933
SNCA-800	182	566	12,828	3,795	21,022	4,795	21,187	2,88	27,413	4,036
SNCA-801	183	567	6,113	5,646	26,92	8,222	31,387	6,463	49,773	5,712
SNCA-802	184	568	11,053	2,081	20,612	4,001	29,139	5,267	40,539	4,129
SNCA-803	185	569	22,76	12,542						
SNCA-804	186	570	20,403	7,537						
SNCA-805	187	571	46,87	15,777						

SNCA-809	188	572	14,108	5,477						
SNCA-839	189	573	9,329	3,564	27,873	1,985	35,244	6,038	50,308	10,075
SNCA-844	190	574	74,626	46,046						
SNCA-845	191	575	18,69	6,059						
SNCA-846	192	576	10,317	5,491	26,901	3,102	41,337	6,44	48,667	8,691
SNCA-847	193	577	19,063	7,07						
SNCA-848	194	578	9,428	3,56	36,383	5,379	41,782	8,026	48,692	6,434
SNCA-849	195	579	14,389	3,715						
SNCA-850	196	580	13,739	4,862						
SNCA-851	197	581	10,463	4,253	35,979	7,852	41,306	8,024	62,016	23,237
SNCA-852	198	582	11,316	3,697	27,846	5,738	37,543	5,499	50,286	13,342
SNCA-853	199	583	15,994	4,1						
SNCA-854	200	584	9,202	2,258	30,711	6,059	25,599	4,353	55,565	15,174
SNCA-855	201	585	20,573	10,841						
SNCA-856	202	586	14,776	8,048						
SNCA-857	203	587	15,183	2,258						
SNCA-858	204	588	25,315	5,923						
SNCA-859	205	589	13,239	4,322						
SNCA-860	206	590	14,615	5,194						
SNCA-861	207	591	21,488	4,128						
SNCA-863	208	592	18,045	3,597						
SNCA-864	209	593	17,14	4,532						
SNCA-865	210	594	46,184	11,994						
SNCA-867	211	595	23,013	4,494						
SNCA-868	212	596	13,434	5,696						
SNCA-875	213	597	40,79	10,131						
SNCA-881	214	598	16,108	4,34						
SNCA-883	215	599	20,237	4,316						
SNCA-889	216	600	23,853	6,207						
SNCA-890	217	601	22,243	9,121						
SNCA-891	218	602	9,251	2,909	27,694	4,477	31,71	11,159	57,055	14,154
SNCA-892	219	603	7,919	3,423	27,469	3,712	22,038	5,285	39,552	7,131
SNCA-893	220	604	10,274	3,153	27,735	3,133	20,78	2,389	43,233	11,771
SNCA-894	221	605	12,18	2,415	29,449	2,382	27,927	4,718	37,986	6,528
SNCA-895	222	606	11,2	5,219	57,268	8,688	22,85	2,979	58,137	13,395
SNCA-897	223	607	12,904	3,536	29,601	6,084	18,668	3,682	42,864	12,918
SNCA-898	224	608	19,485	6,082						
SNCA-900	225	609	20,537	7,854						
SNCA-901	226	610	11,492	3,831	38,196	7,236	30,775	6,084	30,583	8,291
SNCA-956	227	611	13,887	3,36						
SNCA-957	228	612	15,814	5,095						
SNCA-958	229	613	23,912	4,441						

SNCA-959	230	614	14,942	4,781						
SNCA-961	231	615	16,496	7,433						
SNCA-962	232	616	21,007	6,266						
SNCA-963	233	617	39,092	2,915						
SNCA-964	234	618	16,443	7,239						
SNCA-965	235	619	24,775	8,528						
SNCA-966	236	620	12,893	5,171	38,54	5,561	25,903	7,249	44,895	9,781
SNCA-967	237	621	14,291	3,583						
SNCA-968	238	622	20,484	7,418						
SNCA-969	239	623	30,042	9,705						
SNCA-970	240	624	30,704	9,914						
SNCA-971	241	625	16,061	3,327						
SNCA-972	242	626	29,952	6,161						
SNCA-973	243	627	22,638	6,961						
SNCA-974	244	628	13,472	2,265						
SNCA-975	245	629	16,262	4,2						
SNCA-976	246	630	12,646	2,818	51,087	4,763	37,57	14,498	35,082	7,703
SNCA-977	247	631	14,825	3,605						
SNCA-978	248	632	14,93	3,02						
SNCA-979	249	633	22,697	4,896						
SNCA-980	250	634	25,151	4,841						
SNCA-981	251	635	13,233	4,093						
SNCA-982	252	636	16,88	7,685						
SNCA-983	253	637	15,526	2,246						
SNCA-984	254	638	13,162	3,1						
SNCA-985	255	639	17,685	6,097						
SNCA-986	256	640	7,535	3,549	30,867	3,607	23,927	2,952	38,751	5,435
SNCA-987	257	641	26,054	7,963						
SNCA-988	258	642	23,731	5,057						
SNCA-989	259	643	13,036	2,572	34,841	8,76	22,808	3,446	35,423	6,812
SNCA-990	260	644	18,701	4,706						
SNCA-991	261	645	20,048	6,431						
SNCA-992	262	646	13,682	1,71						
SNCA-993	263	647	19,584	8,343						
SNCA-994	264	648	20,247	6,365						
SNCA-995	265	649	11,503	5,112	39,827	5,279	18,776	2,896	33,235	8,303
SNCA-996	266	650	15,688	7,789						
SNCA-997	267	651	28,605	9,062						
SNCA-998	268	652	14,155	5,759						
SNCA-999	269	653	19,154	5,565						
SNCA-1000	270	654	18,472	10,619						
SNCA-1001	271	655	21,593	5,895						

SNCA-1002	272	656	17,202	4,5						
SNCA-1003	273	657	10,605	4,275	30,587	4,495	19,739	2,385	18,628	3,478
SNCA-1004	274	658	14,493	6,762						
SNCA-1005	275	659	21,933	9,807						
SNCA-1028	276	660	27,057	10,347						
SNCA-1029	277	661	29,887	8,996						
SNCA-1030	278	662	18,273	6,134						
SNCA-1031	279	663	62,219	21,153						
SNCA-1032	280	664	35,366	5,832						
SNCA-1033	281	665	22,3	6,342						
SNCA-1034	282	666	7,062	2,479	28,972	6,428	16,802	2,512	42,248	8,076
SNCA-1035	283	667	16,393	6,443						
SNCA-1036	284	668	18,334	5,834						
SNCA-1037	285	669	25,424	6,451						
SNCA-1038	286	670	18,831	4,653						
SNCA-1039	287	671	24,154	7,567						
SNCA-1040	288	672	36,947	11,492						
SNCA-1041	289	673	13,823	6,008						
SNCA-1042	290	674	11,095	2,118	31,324	2,939	26,757	5,437	41,648	14,447
SNCA-1043	291	675	7,35	2,454	38,997	5,081	22,643	3,492	40,713	7,375
SNCA-1044	292	676	17,706	4,577						
SNCA-1045	293	677	16,292	2,168						
SNCA-1046	294	678	15,658	7,503						
SNCA-1047	295	679	15,639	3,306						
SNCA-1048	296	680	9,349	5,031	30,899	2,779	21,882	3,428	24,603	5,441
SNCA-1049	297	681	23,163	9,595						
SNCA-1050	298	682	19,115	5,282						
SNCA-1051	299	683	27,655	7,553						
SNCA-1052	300	684	21,243	8,076						
SNCA-1053	301	685	15,077	4,191						
SNCA-1054	302	686	18,869	9,119						
SNCA-1055	303	687	26,89	15,696						
SNCA-1056	304	688	12,264	6,595	44,451	8,867	36,043	9,631	58,354	12,915
SNCA-1057	305	689	20,41	6,387						
SNCA-1058	306	690	10,734	3,309	35,627	5,971	26,914	3,053	40,089	7,169
SNCA-1078	307	691	13,259	4,184						
SNCA-1079	308	692	15,297	4,701						
SNCA-1080	309	693	12,222	5,155	36,869	6,201	25,214	2,551	39,187	9,278
SNCA-1086	310	694	37,084	4,125						
SNCA-1087	311	695	35,676	6,696						
SNCA-1088	312	696	27,322	15,476						
SNCA-1089	313	697	68,397	25,077						

SNCA-1090	314	698	36,399	10,994						
SNCA-1091	315	699	37,696	6,729						
SNCA-1092	316	700	44,046	10,96						
SNCA-1093	317	701	31,816	8,953						
SNCA-1116	318	702	73,504	28,254						
SNCA-1117	319	703	25,707	8,623						
SNCA-1119	320	704	21,994	3,997						
SNCA-1120	321	705	18,984	6,632						
SNCA-1121	322	706	25,181	10,677						
SNCA-1122	323	707	8,715	4,101	58,375	28,834	24,834	2,818	48,721	14,78
SNCA-1123	324	708	10,026	4,496	36,377	4,91	27,322	6,134	44,703	8,901
SNCA-1124	325	709	27,046	12,269						
SNCA-1125	326	710	29,562	9,796						
SNCA-1126	327	711	17,413	9,769						
SNCA-1127	328	712	17,312	7,13						
SNCA-1128	329	713	25,66	5,656						
SNCA-1129	330	714	12,245	7,949	32,214	4,276	31,044	4,133	57,233	8,853
SNCA-1130	331	715	34,35	15,109						
SNCA-1131	332	716	28,425	8,875						
SNCA-1132	333	717	18,938	7,034						
SNCA-1133	334	718	19,037	6,871						
SNCA-1194	335	719	51,074	16,21						
SNCA-1195	336	720	66,934	20,682						
SNCA-1196	337	721	20,218	6,253						
SNCA-1197	338	722	21,898	9,87						
SNCA-1198	339	723	20,282	3,906						
SNCA-1199	340	724	21,535	5,1						
SNCA-1200	341	725	19,277	3,967						
SNCA-1201	342	726	18,381	8,987						
SNCA-1202	343	727	21,481	4,71						
SNCA-1203	344	728	31,249	3,839						
SNCA-1204	345	729	26,626	4,995						
SNCA-1205	346	730	22,175	3,4						
SNCA-1206	347	731	27,216	6,526						
SNCA-1207	348	732	18,742	6,75						
SNCA-1208	349	733	15,897	4,168						
SNCA-1250	350	734	61,901	10,051						
SNCA-1252	351	735	17,747	3,922						
SNCA-1253	352	736	64,716	19,519						
SNCA-1254	353	737	56,022	16,549						
SNCA-1255	354	738	52,129	15,261						
SNCA-1256	355	739	42,31	13,171						

SNCA-1257	356	740	40,958	14,053						
SNCA-1258	357	741	50,463	11,568						
SNCA-1259	358	742	45,852	5,684						
SNCA-1260	359	743	44,782	7,958						
SNCA-1261	360	744	50,171	24,931						
SNCA-1262	361	745	65,255	14,437						
SNCA-1263	362	746	73,142	16,725						
SNCA-1264	363	747	58,931	8,389						
SNCA-1265	364	748	57,598	12,06						
SNCA-1266	365	749	55,266	14,495						
SNCA-1267	366	750	56,807	29,36						
SNCA-1351	367	751	74,116	27,182						
SNCA-1365	368	752	112,666	17,184						
SNCA-1372	369	753	56,007	23,106						
SNCA-1373	370	754	162,449	57,315						
SNCA-1374	371	755	66,819	32,556						
SNCA-1375	372	756	50,369	5,421						
SNCA-1376	373	757	78,47	14,83						
SNCA-1377	374	758	66,513	14,808						
SNCA-1379	375	759	181,273	49,399						
SNCA-1380	376	760	144,261	36,281						
SNCA-1381	377	761	142,144	37,588						
SNCA-1382	378	762	167,898	45,832						
SNCA-1383	379	763	76,222	15,027						
SNCA-1384	380	764	69,315	30,999						
SNCA-1385	381	765	84,66	18,066						
SNCA-1388	382	766	64,157	29,244						
SNCA-1428	383	767	85,836	14,2						
SNCA-1429	384	768	240,2	76,094						

Ejemplo 3: Los oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA conjugado con GalNAc inhiben la expresión de ARNm de SNCA humano *in vivo*

Los ensayos de cribado *in vitro* en el **Ejemplo 2** validaron la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA para inactivar el ARNm de SNCA diana. Para evaluar adicionalmente la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA para inhibir la expresión de ARNm de SNCA, se generaron oligonucleótidos de ARNi que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc para confirmar la inactivación *in vivo*.

Específicamente, se usó un subconjunto de los DsiARN identificados en el **Ejemplo 2** para generar los oligonucleótidos de ARNi ds correspondientes que comprenden una estructura conjugada con GalNAc tetraL mellada (denominada en el presente documento

"oligonucleótidos SNCA conjugados con GalNAc" u "oligonucleótidos GalNAc-SNCA") que tienen una hebra pasajera de 36 unidades y una hebra guía de 22 unidades (**Tablas 4 y 5**). Además, las secuencias de nucleótidos que comprenden la hebra de sentido y la hebra de antisentido tienen un patrón distinto de nucleótidos modificados y enlaces de fosforotioato. Tres de los nucleótidos que comprenden el tetraL se conjugaron cada uno con un resto GalNAc (CAS#14131-60-3). Los patrones de modificación se ilustran a continuación:

Hebra de sentido: 5'-mX-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNac][ademX-GalNac][ademX-GalNac]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3'

hibridada a:

Hebra de antisentido: 5'-MeFosfonato-4O-mX-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3' (Clave de modificación: **Tabla 3**).

O, representado como:

Hebra de sentido: 5'-[mXs][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][fX][mX]
[fX][fX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademX-
GalNAc][ademX-GalNAc][ademX-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]-3'

hibridada a:

Hebra de antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][fX][mXs][mXs][mX]-3' (Clave de modificación: **Tabla 3**).

Tabla 3: Clave para los patrones de modificación.

Símbolo	Modificación/enlace
Clave 1	
mX	Nucleótido modificado 2'-OMe
fX	nucleótido modificado con 2'-F
-S-	enlace fosforotioato
-	enlace fosfodiéster
[MeFosfonato-4O-mX]	nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo
ademX-GalNAc	GalNAc unido a un nucleótido
ademX-C ₁₆	Cadena hidrocarbonada C ₁₆ unida a un nucleótido
Clave 2	
[mXs]	Nucleótido modificado con 2'-OMe con un enlace fosforotioato al nucleótido vecino

[fXs]	Nucleótido modificado con 2'-F con un enlace fosforotioato al nucleótido vecino
[mX]	Nucleótido modificado 2'-OMe con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos
[fX]	Nucleótido modificado con 2'-F con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos
[ademXs-C ₁₆]	Cadena hidrocarbonada C ₁₆ unida a un nucleótido con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos

Los oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con GalNAc se usaron en un modelo de ratón de inyección hidrodinámica (HDI) para confirmar la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi para inactivar la expresión génica de *SNCA* *in vivo*. Los oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con GalNAc enumerados en **las Tablas 4 y 5** se evaluaron en ratones modificados genéticamente para expresar transitoriamente ARNm de *SNCA* humano en hepatocitos del hígado de ratón. En resumen, a ratones hembra CD-1 de 6-8 semanas de edad se les administraron por vía subcutánea los oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con GalNAc indicados a una dosis de 3 mg/kg formulada en PBS. A un grupo de control de ratones (n = 5) se les administró solo PBS. Tres días después (72 horas), los ratones fueron HDI con un plásmido de ADN que codifica el *SNCA* humano completo (SEQ ID NO: 1677) (10 ug) bajo el control de una secuencia promotora ubicua de citomegalovirus (CMV). Un día después de la introducción del plásmido de ADN, se recogieron muestras de hígado de ratones HDI. El ARN total derivado de estos ratones HDI se sometió a un análisis de qRT-PCR para determinar los niveles de ARNm de *SNCA* humano como se describe en **el Ejemplo 2**. Los valores se normalizaron para la eficacia de la transfección usando el gen NeoR incluido en el plásmido de ADN. El control de referencia *SNCA*-291 se usó para confirmar el derribo exitoso.

Tabla 4: Oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* humano conjugados con GalNAc para el cribado de HDI.

Oligonucleótido de ARNi	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
	Sin modificar		Modificado	
SNCA-227	1537	1572	1607	1642
SNCA-228	1538	1573	1608	1643
SNCA-242	1539	1574	1609	1644
SNCA-244	1540	1575	1610	1645
SNCA-248	1541	1576	1611	1646

SNCA-254	1542	1577	1612	1647
SNCA-342	1543	1578	1613	1648
SNCA-351	1544	1579	1614	1649
SNCA-421	1545	1580	1615	1650
SNCA-426	1546	1581	1616	1651
SNCA-434	1547	1582	1617	1652
SNCA-657	1548	1583	1618	1653
SNCA-675	1549	1584	1619	1654
SNCA-737	1550	1585	1620	1655
SNCA-751	1551	1586	1621	1656
SNCA-757	1552	1587	1622	1657
SNCA-801	1553	1588	1623	1658
SNCA-291	1554	1589	1624	1659

Tabla 5: Oligonucleótidos de ARNi de SNCA humano conjugados con GalNAc para el cribado de HDI.

Oligonucleótido de ARNi	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
	Sin modificar		Modificado	
SNCA-230	1558	1593	1628	1663
SNCA-250	1559	1594	1629	1664
SNCA-429	1560	1595	1630	1665
SNCA-642	1561	1596	1631	1666
SNCA-676	1562	1597	1632	1667
SNCA-730	1563	1598	1633	1668
SNCA-752	1564	1599	1634	1669
SNCA-760	1565	1600	1635	1670
SNCA-800	1566	1601	1636	1671
SNCA-892	1567	1602	1637	1672
SNCA-893	1568	1603	1638	1673
SNCA-986	1555	1590	1625	1660
SNCA-995	1569	1604	1639	1674
SNCA-1003	1570	1605	1640	1675
SNCA-1034	1556	1591	1626	1661
SNCA-1043	1557	1592	1627	1662
SNCA-1048	1571	1606	1641	1676
SNCA-291	1554	1589	1624	1659

Los resultados en las **Figuras 1A** y **1B** demuestran que los oligonucleótidos de *SNCA* conjugados con GalNAc (como se muestra en las **Tablas 4** y **5**, respectivamente) diseñados para dirigirse al ARNm de *SNCA* humano inhibieron con éxito la expresión de ARNm de *SNCA* humano en ratones HDI, como se determina por una reducción en la cantidad de expresión de ARNm de *SNCA* humano en muestras de hígado de ratones HDI tratados con oligonucleótidos de *SNCA* conjugados con GalNAc en relación con ratones HDI de control tratados solo con PBS.

Ejemplo 4: Oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* conjugados con GalNAc inhiben la expresión génica de *SNCA* humano de una manera dependiente de la dosis

Para evaluar adicionalmente la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* conjugados con GalNAc para inhibir la expresión de *SNCA*, se llevó a cabo un estudio de respuesta a la dosis. Específicamente, en grupos de tratamiento separados, se formularon oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* conjugados con GalNAc que se seleccionan (**Tablas 6** y **7**) en PBS y se administraron a ratones CD-1 a dosis de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg o 3 mg/kg por vía subcutánea. Como se describe en el **Ejemplo 3**, se administró un plásmido de expresión de ADN de *SNCA* humano a los ratones 3 días después de la dosificación del oligonucleótido, y se recogieron los hígados 24 horas después para el análisis de qRT-PCR. Como se representa en las **Figuras 2A** y **2B**, todos los oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* conjugados con GalNAc probados inhibieron la expresión génica de *SNCA* humano de una manera dependiente de la dosis. Los oligonucleótidos de *SNCA* conjugados con GalNAc potentes (es decir, *SNCA*-244, *SNCA*-429, *SNCA*-751, *SNCA*-752, *SNCA*-800, *SNCA*-801 y *SNCA*1003) redujeron el ARNm de *SNCA* en aproximadamente 50 % o más a 1 mg/kg e incluso más a 3 mg/kg. Se eligieron construcciones que se seleccionan para estudios adicionales en primates no humanos.

Tabla 6: Oligonucleótidos de ARNi de *SNCA* humano conjugados con GalNAc para el cribado de dosis.

Oligonucleótido de ARNi	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
	Sin modificar		Modificado	
<i>SNCA</i> -244	1540	1575	1610	1645
<i>SNCA</i> -351	1544	1579	1614	1649
<i>SNCA</i> -426	1546	1581	1616	1651
<i>SNCA</i> -751	1551	1586	1621	1656
<i>SNCA</i> -757	1552	1587	1622	1657

SNCA-801	1553	1588	1623	1658
----------	------	------	------	------

Tabla 7: Oligonucleótidos de ARNi de SNCA humano conjugados con GalNAc para el cribado de dosis.

Oligonucleótido de ARNi	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
	Sin modificar		Modificado	
SNCA-250	1558	1594	1629	1664
SNCA-429	1560	1595	1630	1665
SNCA-752	1564	1599	1634	1669
SNCA-760	1565	1600	1635	1670
SNCA-800	1566	1601	1636	1671
SNCA-1003	1570	1605	1640	1675

Ejemplo 5: Inhibición de oligonucleótidos de ARNi de la expresión génica de SNCA en NHP SNC

Los oligonucleótidos eficaces que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc identificados en los estudios de ratón HDI se ensayaron para la inhibición en NHP. Específicamente, los oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc enumerados en la **Tabla 8** se evaluaron en monos cynomolgus no tratados previamente (*Macaca fascicularis*). Cada cohorte contenía 2 sujetos machos y 2 hembras. Los oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc se administraron en una dosis de 50 mg en 1,6 mL de líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF) los días de estudio 0 y 7 mediante *inyección intracisterna magna* (i.c.m.).

Tabla 8: Oligonucleótidos de ARNi de SNCA conjugados con GalNAc para el estudio de NHP.

Oligonucleótido de ARNi	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
	Sin modificar		Modificado	
SNCA-0801	1553	1588	1623	1658
SNCA-0429	1560	1595	1630	1665
SNCA-0752	1564	1599	1634	1669
SNCA-0751	1551	1586	1621	1656
SNCA-1003	1570	1605	1640	1675

El día 14 del estudio, se recogió tejido del SNC y se sometió a análisis de qRT-PCR para

medir el ARNm de SNCA en monos tratados con oligonucleótidos en relación con los tratados con un volumen comparable de aCSF. Para normalizar los datos, las mediciones se realizaron con respecto a 2 genes de referencia, RPL23 y GAPDH (la media geométrica entre los dos se usó como el punto de ajuste para KD en la diana). Se usaron los siguientes ensayos de SYBR adquiridos de Integrated DNA Technologies para evaluar las expresiones génicas: Adelante: ACAGTGG CTGAGAAGACCAA (SEQ ID NO: 2454), Reverso: CTCCCTCCACTGTCTTCTGG (SEQ ID NO: 2455); y sonda: ACCCGTCACCACCGCTCCTCC (SEQ ID NO: 2456).

Como se representa en las **Figuras 3A-3S** (Día 14), el tratamiento de NHP con los oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc inhibió la expresión génica de SNCA en varias regiones del SNC, determinada por una cantidad reducida de ARNm de SNCA en muestras de cerebro de NHP tratados con oligonucleótidos en relación con NHP tratados con aCSF. Varios oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc redujeron la expresión génica de SNCA en todo el SNC. SNCA-801 y SNCA-751 fueron particularmente potentes y redujeron el ARNm de SNCA en al menos un 50 % en la corteza frontal, el hipocampo, la corteza parietal, la corteza occipital, la corteza temporal, el tronco encefálico, la médula espinal cervical, la médula espinal torácica y la médula espinal lumbar. Estos resultados demuestran que el tratamiento de NHP con los oligonucleótidos que actúan sobre SNCA conjugados con GalNAc reduce la cantidad de ARNm de SNCA en el SNC.

Ejemplo 6: Oligonucleótido de ARNi conjugado con lípidos que se dirige a SNCA reduce la expresión génica en NHP SNC

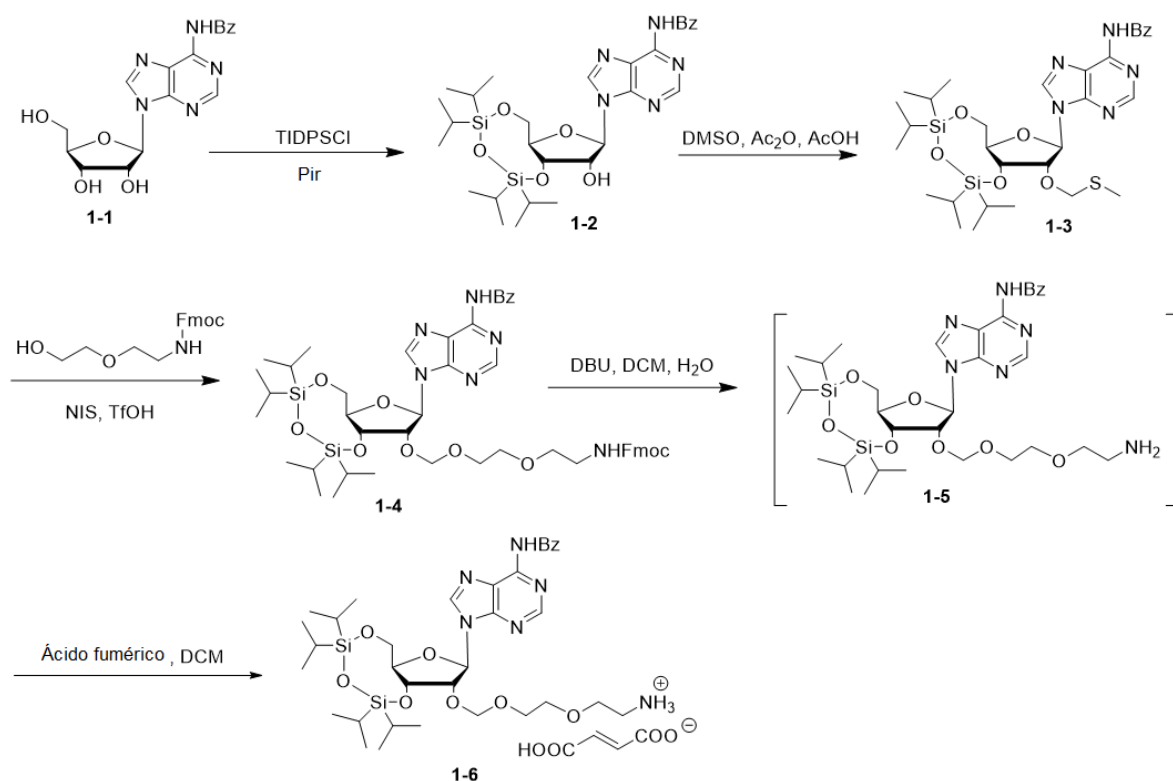
Para investigar adicionalmente la eficacia de los oligonucleótidos que se dirigen a SNCA, se evaluó un oligonucleótido conjugado con lípidos en NHP. Específicamente, se seleccionó SNCA-0751 en función de los estudios anteriores, y la hebra de sentido se formateó como una hebra de sentido de 20meros con un lípido conjugado con el nucleótido del extremo 5'. Esta construcción se denomina SNCA-B15, que tiene una hebra de sentido de 20meros y una hebra de antisentido de 22meros (SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente). El patrón de modificación química del oligonucleótido conjugado con lípidos se proporciona a continuación:

Hebra de sentido: 5'-[ademX-C₁₆]-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'

hibridada a:

Hebra de antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX 3' (Clave de modificación: **Tabla 3**).

Síntesis de formiato de 2-(2-(((6aR,8R,9R,9aR)-8-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahidro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-yl)oxi)metoxi)etoxi)etano-1-amonio (1-6)



Una solución del compuesto **1-1** (25,00 g, 67,38 mmol) en 20 mL de DMF se trató con piridina (11 mL, 134,67 mmol) y dicloruro de tetraisopropildisiloxano (22,63 mL, 70,75 mmol) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h y se inactivó con ácido cítrico al 20 % (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se recrystalizó en una mezcla de MTBE y n-heptano (1:15, 320 ml) para proporcionar el compuesto **1-2** (37,20 g, 90 %) como un sólido oleoso blanco.

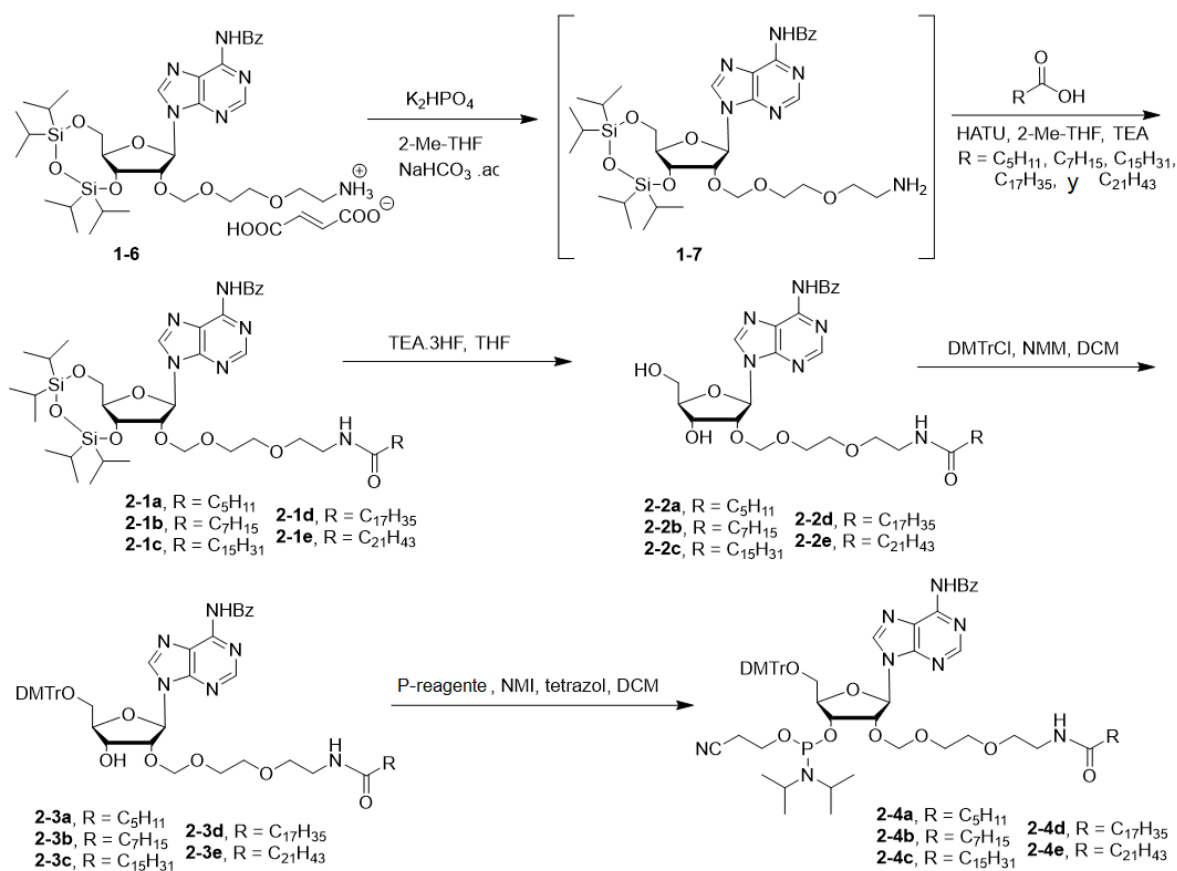
Una solución del compuesto **1-2** (37,00 g, 60,33 mmol) en 20 mL de DMSO se trató con AcOH (20 mL, 317,20 mmol) y Ac₂O (15 mL, 156,68 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se inactivó con sat. de K₂CO₃ (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se recrystalizaron con ACN (30 mL) para proporcionar el compuesto **1-3** (15,65 g, 38,4 %) como un sólido blanco.

Una solución del compuesto **1-3** (20,00 g, 29,72 mmol) en 120 mL de DCM se trató con Fmoc-amino-etoxi etanol (11,67 g, 35,66 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó para proporcionar una solución transparente y después se trató con tamices moleculares de 4Å (20,0 g), *N*-yodosuccinimida (8,02 g, 35,66 mmol) y TfOH (5,25 mL, 59,44 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C hasta que el análisis de HPLC indicó >95 % de consumo del compuesto **1-3**. La reacción se inactivó con TEA (6 mL) y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con sat. de

NaHCO₃ (2X100 mL), sat. de Na₂SO₃ (2X100 mL) y agua (2X100 mL) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto bruto **1-4** (26,34 g, 93,9 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución del compuesto **1-4** (26,34 g, 27,62 mmol) en una mezcla de DCM/agua (10:7, 170 mL) se trató con DBU (7,00 mL, 45,08 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5-25 °C durante 1 h. La capa orgánica se separó luego, se lavó con agua (100 mL) y se diluyó con DCM (130 mL). La solución se trató con ácido fumárico (7,05 g, 60,76 mmol) y tamices moleculares de 4Å (26,34 g) en 4 partes. La mezcla se agitó durante 1 h, se concentró y se recrystalizó en una mezcla de MTBE y DCM (5:1) para proporcionar el compuesto **1-6** (14,74 g, 62,9 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-8,02 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,15(s, 1H), 5,08-4,90 (m, 3H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,15-3,90 (m, 3H), 3,79-3,65 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 6H), 1,20-0,95 (m, 28H).

Síntesis de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-((2-(2-[lípid]-amidoetoxi)etoxi)metoxi) tetrahidrofuran-3-il (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (2-4a a 2-4e)



Se lavó una solución del compuesto **1-6** (50,00 g, 59,01 mmol) en 150 mL de 2-metiltetrahidrofurano con K₂HPO₄ acuoso enfriado con hielo (6 %, 100 mL) y salmuera (20 %, 100 mL) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto bruto **1-4** (26,34 g, 93,9 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

2 x 100 mL). La capa orgánica se separó y se trató con ácido hexanoico (10,33 mL, 82,61 mmol), HATU (33,66 g, 88,52 mmol) y DMAP (10,81 g, 147,52 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. La solución se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se concentró *al vacío para proporcionar un residuo en bruto*. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 hexanos/acetona) proporcionó el compuesto **2-1a** (34,95 g, 71,5 %) como un sólido blanco.

Se trató una mezcla del compuesto **2-1a** (34,95 g, 42,19 mmol) y TEA (9,28 mL, 126,58 mmol) en 80 mL de THF con trihidrofluoruro de trietilamina (20,61 mL, 126,58 mmol) por goteo a 10 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró, se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con sat. de NaHCO₃ (5X20 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto bruto **2-2a** (24,72 g, 99 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución del compuesto **2-2a** (24,72 g, 42,18 mmol) en 50 mL de DCM se trató con *N*-metilmorfolina (18,54 mL, 168,67 mmol) y DMTr-Cl (15,69 g, 46,38 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se inactivó con sat. de NaHCO₃ (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró para proporcionar una suspensión bruta. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetona 1:1) dio el compuesto **2-3a** (30,05 g, 33,8 mmol, 79,9 %) como un sólido blanco.

Una solución del compuesto **2-3a** (25,00 g, 28,17 mmol) en 50 mL de DCM se trató con *N*-metilmorfolina (3,10 mL, 28,17 mmol) y tetrazol (0,67 mL, 14,09 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se agregó bis(diisopropilamino) clorofosfina (9,02 g, 33,80 mmol) a la solución por goteo y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. de NaHCO₃ (50 mL), se concentró para proporcionar un sólido bruto que se recrystalizó en una mezcla de DCM/MTBE/n-hexano (1:4:40) para proporcionar el compuesto **2-4a** (25,52 g, 83,4 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 11,25 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2 H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,85-6,79 (m, 4H), 6,23-6,20 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 4. 80-4,69 (m, 3H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 14H), 1,08-1,05 (m, 2 H), 0,85-0,79 (m, 3H); ³¹P NMR (162 MHz, *d*₆-DMSO) 149,43, 149,18.

Los compuestos **2-4b**, **2-4c**, **2-4d** y **2-4e** se prepararon usando procedimientos similares descritos anteriormente para el compuesto **2-4a**. Se obtuvo el compuesto **2-4b** (25,50 g, 85,4 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 11,23 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2 H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m,

2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 18H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, d_6 -DMSO) 149,43, 149,19.

El compuesto **2-4c** se obtuvo (36,60 g, 66,3 %) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 11,22 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,50 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,33-1,12 (m, 38H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, d_6 -DMSO) 149,42, 149,17.

El compuesto **2-4d** se obtuvo (26,60 g, 72,9 %) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 11,22 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,08 (m, 38H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, d_6 -DMSO) 149,47, 149,22.

Se obtuvo el compuesto **2-4e** (38,10 g, 54,0 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 11,21 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,47-3,22 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,06 (m, 46H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, d_6 -DMSO) 149,41, 149,15.

Estudio NHP

Los NHP (n=4) se administraron por vía intratecal 37,5 mg de SNCA-B15 conjugado con lípidos mediante infusión lumbar en L1 (ver la **Tabla 9**). Se usó aCSF como control.

Tabla 9: Oligonucleótido de ARNi que actúa sobre SNCA conjugado con lípidos para estudio de NHP

Oligonucleótido de ARNi	Conjugado	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)	SEQ ID NO (Sentido)	SEQ ID NO (Antisentido)
		Sin modificar		Modificado	
SNCA-B15	C ₁₆	1681	1586	1682	1656

28 días después de la administración, se recogió el tejido del SNC para determinar la concentración del oligonucleótido y el nivel de expresión génica de *SNCA*. La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno del movimiento caracterizado por temblores, lentitud de movimiento, músculos rígidos, caminata inestable y/o pérdida de equilibrio, mientras que la atrofia de sistemas múltiples (MSA) es un trastorno raro que afecta las funciones autónomas como la presión arterial, la respiración y el control de la vejiga, y la función motora. Por consiguiente, los tejidos del SNC asociados con PD o MSA se analizaron por separado.

Como se representa en la **Figura 4A**, la expresión génica de *SNCA* se redujo en tejidos asociados con la AD, incluyendo el putamen, el tegmento del mesencéfalo, la sustancia negra, la protuberancia y la médula, con el *SNCA*-B15 conjugado con lípidos. La expresión génica de *SNCA* se determinó como se describe en los ejemplos anteriores. La **Figura 4B** muestra la concentración de *SNCA*-B15 conjugado con lípidos en los tejidos después de 28 días. Estos resultados indican que los oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con lípidos tienen una potencia mejorada en los tejidos asociados con la PD.

Del mismo modo, y como se representa en la **Figura 5A**, la expresión génica de *SNCA* se redujo en tejidos asociados con MSA, incluyendo el putamen, el tegmento del cerebro medio, la sustancia negra, la protuberancia, la materia blanca cerebelosa, la médula, la médula espinal cervical, la médula espinal torácica y la médula espinal lumbar con *SNCA*-B15 conjugado con lípidos. La expresión génica de *SNCA* se determinó como se describe en los ejemplos anteriores. La **Figura 5B** muestra la concentración de *SNCA*-B15 conjugado con lípidos en los tejidos después de 28 días. Estos resultados indican que los oligonucleótidos que actúan sobre *SNCA* conjugados con lípidos tienen una potencia mejorada en los tejidos asociados con MSA.

LISTADO DE SECUENCIAS

Las siguientes secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos se mencionan en la descripción y se proporcionan a continuación como referencia.

Constructo	Descripción	Secuencia	SEQ ID NO
SNCA-259	Hebra de sentido de 25meros	UUCAUGAAAGGACUUUCAAGGCCA	1
SNCA-260	Hebra de sentido de 25meros	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGCCAA	2
SNCA-261	Hebra de sentido de 25meros	CAUGAAAGGACUUUCAAGACCAAG	3
SNCA-262	Hebra de sentido de 25meros	AUGAAAGGACUUUCAAGGACAAGG	4
SNCA-263	Hebra de sentido de 25meros	UGAAAGGACUUUCAAGGCAAAGGA	5

	25meros		
SNCA-264	Hebra de sentido de 25meros	GAAAGGACUUUCAAGGCCAAGGAG	6
SNCA-285	Hebra de sentido de 25meros	GGAGGGAGUUGUGGCUGCUACUGAG	7
SNCA-288	Hebra de sentido de 25meros	GGGAGUUGUGGCUGCUGCUAAGAAA	8
SNCA-289	Hebra de sentido de 25meros	GGAGUUGUGGCUGCUGCUGAGAAAA	9
SNCA-290	Hebra de sentido de 25meros	GAGUUGUGGCUGCUGCUGAAAAAAC	10
SNCA-292	Hebra de sentido de 25meros	GUUGUGGCUGCUGCUGAGAAAACCA	11
SNCA-293	Hebra de sentido de 25meros	UUGUGGCUGCUGCUGAGAAAACCAA	12
SNCA-294	Hebra de sentido de 25meros	UGUGGCUGCUGCUGAGAAAACCAAA	13
SNCA-295	Hebra de sentido de 25meros	GUGGCUGCUGCUGAGAAAAACAAAC	14
SNCA-296	Hebra de sentido de 25meros	UGGCUGCUGCUGAGAAAACAAAACA	15
SNCA-297	Hebra de sentido de 25meros	GGCUGCUGCUGAGAAAACCAAACAG	16
SNCA-407	Hebra de sentido de 25meros	CAACAGUGGCUGAGAAGACAAAAGA	17
SNCA-408	Hebra de sentido de 25meros	AACAGUGGCUGAGAAGACCAAAGAG	18
SNCA-409	Hebra de sentido de 25meros	ACAGUGGCUGAGAAGACCAAAGAGC	19
SNCA-410	Hebra de sentido de 25meros	CAGUGGCUGAGAAGACCAAAGAGCA	20
SNCA-411	Hebra de sentido de 25meros	AGUGGCUGAGAAGACCAAAAAGCAA	21
SNCA-412	Hebra de sentido de 25meros	GUGGCUGAGAAGACCAAAGAGCAAG	22
SNCA-413	Hebra de sentido de 25meros	UGGCUGAGAAGACCAAAGAACAAGT	23
SNCA-414	Hebra de sentido de 25meros	GGCUGAGAAGACCAAAGAGAAAGTG	24
SNCA-415	Hebra de sentido de 25meros	GCUGAGAAGACCAAAGAGCAAGUGA	25
SNCA-416	Hebra de sentido de 25meros	CUGAGAAGACCAAAGAGCAAGUGAC	26

SNCA-417	Hebra de sentido de 25meros	UGAGAAGACCAAAGAGCAAAUGACA	27
SNCA-418	Hebra de sentido de 25meros	GAGAAGACCAAAGAGCAAGAGACAA	28
SNCA-419	Hebra de sentido de 25meros	AGAAGACCAAAGAGCAAGUAACAAA	29
SNCA-420	Hebra de sentido de 25meros	GAAGACCAAAGAGCAAGUGACAAAT	30
SNCA-421	Hebra de sentido de 25meros	AAGACCAAAGAGCAAGUGAAAAATG	31
SNCA-422	Hebra de sentido de 25meros	AGACCAAAGAGCAAGUGACAAAUGT	32
SNCA-423	Hebra de sentido de 25meros	GACCAAAGAGCAAGUGACAAAUGTT	33
SNCA-424	Hebra de sentido de 25meros	ACCAAAGAGCAAGUGACAAAUGUTG	34
SNCA-425	Hebra de sentido de 25meros	CCAAAGAGCAAGUGACAAAAGUUGG	35
SNCA-426	Hebra de sentido de 25meros	CAAAGAGCAAGUGACAAAUUUGGA	36
SNCA-427	Hebra de sentido de 25meros	AAAGAGCAAGUGACAAAUGAUGGAG	37
SNCA-428	Hebra de sentido de 25meros	AAGAGCAAGUGACAAAUGUAGGAGG	38
SNCA-429	Hebra de sentido de 25meros	AGAGCAAGUGACAAAUGUUAGAGGA	39
SNCA-430	Hebra de sentido de 25meros	GAGCAAGUGACAAAUGUUGAAGGAG	40
SNCA-431	Hebra de sentido de 25meros	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAGGAGC	41
SNCA-432	Hebra de sentido de 25meros	GCAAGUGACAAAUGUUGGAAGAGCA	42
SNCA-433	Hebra de sentido de 25meros	CAAGUGACAAAUGUUGGAGAAGCAG	43
SNCA-434	Hebra de sentido de 25meros	AAGUGACAAAUGUUGGAGGAGCAGT	44
SNCA-435	Hebra de sentido de 25meros	AGUGACAAAUGUUGGAGGAACAGTG	45
SNCA-436	Hebra de sentido de 25meros	GUGACAAAUGUUGGAGGAGAAGUGG	46
SNCA-437	Hebra de sentido de 25meros	UGACAAAUGUUGGAGGAGCAGUGGT	47
SNCA-725	Hebra de sentido de 25meros	GUACAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGC	48

	25meros		
SNCA-726	Hebra de sentido de 25meros	UACAAGUGCUCAGUUCCAAAGUGCC	49
SNCA-727	Hebra de sentido de 25meros	ACAAGUGCUCAGUUCCAAUAUGCCC	50
SNCA-728	Hebra de sentido de 25meros	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGAGCCCA	51
SNCA-729	Hebra de sentido de 25meros	AAGUGCUCAGUUCCAAUGUACCCAG	52
SNCA-730	Hebra de sentido de 25meros	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGACCAGT	53
SNCA-731	Hebra de sentido de 25meros	GUGCUCAGUUCCAAUGUGCACAGTC	54
SNCA-732	Hebra de sentido de 25meros	UGCUCAGUUCCAAUGUGCCAAGUCA	55
SNCA-733	Hebra de sentido de 25meros	GCUCAGUUCCAAUGUGCCCAGUCAT	56
SNCA-734	Hebra de sentido de 25meros	CUCAGUUCCAAUGUGCCCAAUCATG	57
SNCA-735	Hebra de sentido de 25meros	UCAGUUCCAAUGUGCCCAGACAUGA	58
SNCA-736	Hebra de sentido de 25meros	CAGUUCCAAUGUGCCCAGUAAUGAC	59
SNCA-737	Hebra de sentido de 25meros	AGUUCCAAUGUGCCCAGUCAUGACA	60
SNCA-738	Hebra de sentido de 25meros	GUUCCAAUGUGCCCAGUCAAGACAT	61
SNCA-739	Hebra de sentido de 25meros	UUCCAAUGUGCCCAGUCAUAACATT	62
SNCA-740	Hebra de sentido de 25meros	UCCAAUGUGCCCAGUCAUGACAUTT	63
SNCA-741	Hebra de sentido de 25meros	CCAAUGUGCCCAGUCAUGAAAUUTC	64
SNCA-742	Hebra de sentido de 25meros	CAAUGUGCCCAGUCAUGACAUUUCT	65
SNCA-790	Hebra de sentido de 25meros	AAGUCUCCAUCAGCAGUGAUUGAA	66
SNCA-791	Hebra de sentido de 25meros	AGUCUCCAUCAGCAGUGAAUGAAG	67
SNCA-792	Hebra de sentido de 25meros	GUCUCCAUCAGCAGUGAUAGAAGT	68
SNCA-938	Hebra de sentido de 25meros	AAAACACCUAAGUGACUACAACUTA	69

SNCA-939	Hebra de sentido de 25meros	AAACACCUAAGUGACUACCACUUAT	70
SNCA-940	Hebra de sentido de 25meros	AACACCUAAGUGACUACCAAUUATT	71
SNCA-941	Hebra de sentido de 25meros	ACACCUAAGUGACUACCACAUAUTT	72
SNCA-942	Hebra de sentido de 25meros	CACCUAAGUGACUACCACUAAUUTC	73
SNCA-943	Hebra de sentido de 25meros	ACCUAAGUGACUACCACUUUUUUCT	74
SNCA-944	Hebra de sentido de 25meros	CCUAAGUGACUACCACUUAUUUCTA	75
SNCA-945	Hebra de sentido de 25meros	CUAAGUGACUACCACUUAUAUCUAA	76
SNCA-946	Hebra de sentido de 25meros	UAAGUGACUACCACUUAUUACUAAA	77
SNCA-947	Hebra de sentido de 25meros	AAGUGACUACCACUUAUUUAUAAAT	78
SNCA-948	Hebra de sentido de 25meros	AGUGACUACCACUUAUUUCAAATC	79
SNCA-949	Hebra de sentido de 25meros	GUGACUACCACUUAUUUCUAAAUCC	80
SNCA-950	Hebra de sentido de 25meros	UGACUACCACUUAUUUCUAAAUCCT	81
SNCA-951	Hebra de sentido de 25meros	GACUACCACUUAUUUCUAAAUCCTC	82
SNCA-952	Hebra de sentido de 25meros	ACUACCACUUAUUUCUAAAACCUCA	83
SNCA-953	Hebra de sentido de 25meros	CUACCACUUAUUUCUAAAUACUCAC	84
SNCA-954	Hebra de sentido de 25meros	UACCACUUAUUUCUAAAUCAUACT	85
SNCA-1081	Hebra de sentido de 25meros	UUGUGAAUUUGUAAUAUAUAUA	86
SNCA-1082	Hebra de sentido de 25meros	UGUGAAUUUGUAAUAUAAAUAAT	87
SNCA-1083	Hebra de sentido de 25meros	GUGAAUUUGUAAUAUAUAUAATA	88
SNCA-1084	Hebra de sentido de 25meros	UGAAUUUGUAAUAUAUAAAAUAC	89
SNCA-1085	Hebra de sentido de 25meros	GAAAUUUGUAAUAUAUAUAUAUACT	90
SNCA-1188	Hebra de sentido de 25meros	ACUUGUGUUUGUAAUAUAAAAGGUGA	91

	25meros		
SNCA-1189	Hebra de sentido de 25meros	CUUGUGUUUGUAUAUAAAUGUGAG	92
SNCA-1190	Hebra de sentido de 25meros	UUGUGUUUGUAUAUAAAUGAUGAGA	93
SNCA-1191	Hebra de sentido de 25meros	UGUGUUUGUAUAUAAAUGGAGAGAA	94
SNCA-1192	Hebra de sentido de 25meros	GUGUUUGUAUAUAAAUGGUAAGAAT	95
SNCA-1193	Hebra de sentido de 25meros	UGUUUGUAUAUAAAUGGUGAGAATT	96
SNCA-225	Hebra de sentido de 25meros	UGUGGUGUAAAGGAAUUCAUAGCC	97
SNCA-226	Hebra de sentido de 25meros	GUGGUGUAAAGGAAUUCAUAAGCCA	98
SNCA-227	Hebra de sentido de 25meros	UGGUGUAAAGGAAUUCAUAGCCAT	99
SNCA-228	Hebra de sentido de 25meros	GGUGUAAAGGAAUUCAUUAACCATG	100
SNCA-229	Hebra de sentido de 25meros	GUGUAAAGGAAUUCAUAGACAUGG	101
SNCA-230	Hebra de sentido de 25meros	UGUAAAGGAAUUCAUAGCAAUGGA	102
SNCA-231	Hebra de sentido de 25meros	GUAAAGGAAUUCAUAGCCAUGGAT	103
SNCA-232	Hebra de sentido de 25meros	UAAAGGAAUUCAUAGCCAAGGATG	104
SNCA-233	Hebra de sentido de 25meros	AAAGGAAUUCAUAGCCAUGAUGT	105
SNCA-234	Hebra de sentido de 25meros	AAGGAAUUCAUAGCCAUGAAUGTA	106
SNCA-235	Hebra de sentido de 25meros	AGGAAUUCAUAGCCAUGGAUGUAT	107
SNCA-236	Hebra de sentido de 25meros	GGAAUUCAUAGCCAUGGAAGUATT	108
SNCA-237	Hebra de sentido de 25meros	GAAUUCAUAGCCAUGGAUAUAUTC	109
SNCA-238	Hebra de sentido de 25meros	AAUUCAUAGCCAUGGAUGAAUUCA	110
SNCA-239	Hebra de sentido de 25meros	AUUCAUAGCCAUGGAUGUAUUCAT	111
SNCA-240	Hebra de sentido de 25meros	UUCAUAGCCAUGGAUGUAAUCATG	112

SNCA-241	Hebra de sentido de 25meros	UCAUUAGCCAUGGAUGUAUACAUGA	113
SNCA-242	Hebra de sentido de 25meros	CAUUAGCCAUGGAUGUAUUAUGAA	114
SNCA-243	Hebra de sentido de 25meros	AUUAGCCAUGGAUGUAUUCAUGAAA	115
SNCA-244	Hebra de sentido de 25meros	UUAGCCAUGGAUGUAUUCAAGAAAG	116
SNCA-245	Hebra de sentido de 25meros	UAGCCAUGGAUGUAUUCAUAAAAGG	117
SNCA-246	Hebra de sentido de 25meros	AGCCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGA	118
SNCA-247	Hebra de sentido de 25meros	GCCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGAC	119
SNCA-248	Hebra de sentido de 25meros	CCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGACT	120
SNCA-249	Hebra de sentido de 25meros	CAUGGAUGUAUUCAUGAAAAGACTT	121
SNCA-250	Hebra de sentido de 25meros	AUGGAUGUAUUCAUGAAAGAACUTT	122
SNCA-251	Hebra de sentido de 25meros	UGGAUGUAUUCAUGAAAGGACUUTC	123
SNCA-252	Hebra de sentido de 25meros	GGAUGUAUUCAUGAAAGGAAUUUCA	124
SNCA-253	Hebra de sentido de 25meros	GAUGUAUUCAUGAAAGGACAUUCAA	125
SNCA-254	Hebra de sentido de 25meros	AUGUAUUCAUGAAAGGACUAUCAA	126
SNCA-256	Hebra de sentido de 25meros	GUAUUCAUGAAAGGACUUUAAAAGG	127
SNCA-330	Hebra de sentido de 25meros	AGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAG	128
SNCA-335	Hebra de sentido de 25meros	CAGCAGGAAAGACAAAAGAGGUGT	129
SNCA-337	Hebra de sentido de 25meros	GCAGGAAAGACAAAAGAGGAUGUTC	130
SNCA-341	Hebra de sentido de 25meros	GAAAGACAAAAGAGGGUGUACUCTA	131
SNCA-342	Hebra de sentido de 25meros	AAAGACAAAAGAGGGUGUUAUCUAT	132
SNCA-344	Hebra de sentido de 25meros	AGACAAAAGAGGGUGUUCUAUAUGT	133
SNCA-345	Hebra de sentido de 25meros	GACAAAAGAGGGUGUUCUCAUGTA	134

	25meros		
SNCA-351	Hebra de sentido de 25meros	AGAGGGUGUUCUCUAUGUAAGCUCC	135
SNCA-353	Hebra de sentido de 25meros	AGGGUGUUCUCUAUGUAGGAUCCAA	136
SNCA-355	Hebra de sentido de 25meros	GGUGUUCUCUAUGUAGGCUACAAAA	137
SNCA-638	Hebra de sentido de 25meros	AGGAAGGGUAUCAAGACUAAGAACC	138
SNCA-641	Hebra de sentido de 25meros	AAGGGUAUCAAGACUACGAACCUGA	139
SNCA-642	Hebra de sentido de 25meros	AGGGUAUCAAGACUACGAAACUGAA	140
SNCA-647	Hebra de sentido de 25meros	AUCAAGACUACGAACCUGAAGCCTA	141
SNCA-648	Hebra de sentido de 25meros	UCAAGACUACGAACCUGAAACCUAA	142
SNCA-650	Hebra de sentido de 25meros	AAGACUACGAACCUGAAGCAUAAGA	143
SNCA-652	Hebra de sentido de 25meros	GACUACGAACCUGAAGCCUAAGAAA	144
SNCA-653	Hebra de sentido de 25meros	ACUACGAACCUGAAGCCUAAGAAAT	145
SNCA-654	Hebra de sentido de 25meros	CUACGAACCUGAAGCCUAAAAAATA	146
SNCA-656	Hebra de sentido de 25meros	ACGAACCUGAAGCCUAAGAAAUATC	147
SNCA-657	Hebra de sentido de 25meros	CGAACCUGAAGCCUAAGAAAUUCT	148
SNCA-659	Hebra de sentido de 25meros	AACCUGAAGCCUAAGAAAUUCUTT	149
SNCA-660	Hebra de sentido de 25meros	ACCUGAAGCCUAAGAAAUACUUTG	150
SNCA-661	Hebra de sentido de 25meros	CCUGAAGCCUAAGAAAUUAUUUGC	151
SNCA-662	Hebra de sentido de 25meros	CUGAAGCCUAAGAAAUUCAUUGCT	152
SNCA-663	Hebra de sentido de 25meros	UGAAGCCUAAGAAAUUCUAUGCTC	153
SNCA-668	Hebra de sentido de 25meros	CCUAAGAAAUUCUUUGCUACCAGT	154
SNCA-669	Hebra de sentido de 25meros	CUAAGAAAUUCUUUGCUCACAGTT	155

SNCA-672	Hebra de sentido de 25meros	AGAAAUAUCUUUGCUCCCAAUUUCT	156
SNCA-675	Hebra de sentido de 25meros	AAUAUCUUUGCUCCCAGUUACUUGA	157
SNCA-676	Hebra de sentido de 25meros	AUAUCUUUGCUCCCAGUUUAUUGAG	158
SNCA-689	Hebra de sentido de 25meros	CAGUUUCUUGAGAUCUGCUAACAGA	159
SNCA-724	Hebra de sentido de 25meros	UGUACAAGUGCUCAGUUCCAAUGTG	160
SNCA-744	Hebra de sentido de 25meros	AUGUGCCCAGUCAUGACAUUUCUCA	161
SNCA-745	Hebra de sentido de 25meros	UGUGCCCAGUCAUGACAUUACUCAA	162
SNCA-746	Hebra de sentido de 25meros	GUGCCCAGUCAUGACAUUUUAUCAA	163
SNCA-751	Hebra de sentido de 25meros	CAGUCAUGACAUUUCUCAAAGUUTT	164
SNCA-752	Hebra de sentido de 25meros	AGUCAUGACAUUUCUAAAAUUUTT	165
SNCA-753	Hebra de sentido de 25meros	GUCAUGACAUUUCUCAAAGAUUUTA	166
SNCA-754	Hebra de sentido de 25meros	UCAUGACAUUUCUCAAAGUAUUUAC	167
SNCA-755	Hebra de sentido de 25meros	CAUGACAUUUCUCAAAGUUAUUACA	168
SNCA-756	Hebra de sentido de 25meros	AUGACAUUUCUCAAAGUUUAUACAG	169
SNCA-757	Hebra de sentido de 25meros	UGACAUUUCUCAAAGUUUUAACAGT	170
SNCA-758	Hebra de sentido de 25meros	GACAUUUCUCAAAGUUUUUACAGTG	171
SNCA-759	Hebra de sentido de 25meros	ACAUUUCUCAAAGUUUUUAAAGUGT	172
SNCA-760	Hebra de sentido de 25meros	CAUUUCUCAAAGUUUUUACAGUGTA	173
SNCA-761	Hebra de sentido de 25meros	AUUUCUCAAAGUUUUUACAAUGUAT	174
SNCA-762	Hebra de sentido de 25meros	UUUCUCAAAGUUUUUACAGAGUATC	175
SNCA-789	Hebra de sentido de 25meros	GAAGUCUCCAUCAGCAGUAAUUGA	176
SNCA-795	Hebra de sentido de 25meros	UUCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUATC	177

	25meros		
SNCA-796	Hebra de sentido de 25meros	UCCAUCAGCAGUGAUUGAAAUUCT	178
SNCA-797	Hebra de sentido de 25meros	CCAUCAGCAGUGAUUGAAGAAUCTG	179
SNCA-798	Hebra de sentido de 25meros	CAUCAGCAGUGAUUGAAGUAUCUGT	180
SNCA-799	Hebra de sentido de 25meros	AUCAGCAGUGAUUGAAGUAACUGTA	181
SNCA-800	Hebra de sentido de 25meros	UCAGCAGUGAUUGAAGUAUAUGUAC	182
SNCA-801	Hebra de sentido de 25meros	CAGCAGUGAUUGAAGUAUCAGUACC	183
SNCA-802	Hebra de sentido de 25meros	AGCAGUGAUUGAAGUAUCUAUACCT	184
SNCA-803	Hebra de sentido de 25meros	GCAGUGAUUGAAGUAUCUGAACCTG	185
SNCA-804	Hebra de sentido de 25meros	CAGUGAUUGAAGUAUCUGUACCUGC	186
SNCA-805	Hebra de sentido de 25meros	AGUGAUUGAAGUAUCUGUACUGCC	187
SNCA-809	Hebra de sentido de 25meros	AUUGAAGUAUCUGUACCUGACCCCA	188
SNCA-839	Hebra de sentido de 25meros	CAUUUCGGUGCUUCCCUUUAACUGA	189
SNCA-844	Hebra de sentido de 25meros	CGGUGCUUCCCUUUCACUGAAGUGA	190
SNCA-845	Hebra de sentido de 25meros	GGUGCUUCCCUUUCACUGAAGUGAA	191
SNCA-846	Hebra de sentido de 25meros	GUGCUUCCCUUUCACUGAAAUGAAT	192
SNCA-847	Hebra de sentido de 25meros	UGCUUCCCUUUCACUGAAGAGAATA	193
SNCA-848	Hebra de sentido de 25meros	GCUUCCCUUUCACUGAAGUAAAUAC	194
SNCA-849	Hebra de sentido de 25meros	CUUCCCUUUCACUGAAGUGAAUACA	195
SNCA-850	Hebra de sentido de 25meros	UUCCCUUUCACUGAAGUGAAUACAT	196
SNCA-851	Hebra de sentido de 25meros	UCCCUUUCACUGAAGUGAAAACATG	197
SNCA-852	Hebra de sentido de 25meros	CCCUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	198

SNCA-853	Hebra de sentido de 25meros	CCUUUCACUGAAGUGAAUAAAUGGT	199
SNCA-854	Hebra de sentido de 25meros	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGGTA	200
SNCA-855	Hebra de sentido de 25meros	UUUCACUGAAGUGAAUACAAGGUAG	201
SNCA-856	Hebra de sentido de 25meros	UUCACUGAAGUGAAUACAUAGUAGC	202
SNCA-857	Hebra de sentido de 25meros	UCACUGAAGUGAAUACAUGAUAGCA	203
SNCA-858	Hebra de sentido de 25meros	CACUGAAGUGAAUACAUGGAAGCAG	204
SNCA-859	Hebra de sentido de 25meros	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAGCAGG	205
SNCA-860	Hebra de sentido de 25meros	CUGAAGUGAAUACAUGGUAACAGGG	206
SNCA-861	Hebra de sentido de 25meros	UGAAGUGAAUACAUGGUAGAAGGGT	207
SNCA-863	Hebra de sentido de 25meros	AAGUGAAUACAUGGUAGCAAGGUCT	208
SNCA-864	Hebra de sentido de 25meros	AGUGAAUACAUGGUAGCAGAGUCTT	209
SNCA-865	Hebra de sentido de 25meros	GUGAAUACAUGGUAGCAGGAUCUTT	210
SNCA-867	Hebra de sentido de 25meros	GAAUACAUGGUAGCAGGGUAUUUGT	211
SNCA-868	Hebra de sentido de 25meros	AAUACAUGGUAGCAGGGUCAUUGTG	212
SNCA-875	Hebra de sentido de 25meros	GGUAGCAGGGUCUUUGUGUACUGTG	213
SNCA-881	Hebra de sentido de 25meros	AGGGUCUUUGUGUGCUGUGAAUUTT	214
SNCA-883	Hebra de sentido de 25meros	GGUCUUUGUGUGCUGUGGAAUUUGT	215
SNCA-889	Hebra de sentido de 25meros	UGUGUGCUGUGGAUUUUUGUAGCUTC	216
SNCA-890	Hebra de sentido de 25meros	GUGUGCUGUGGAUUUUUGUGACUUCA	217
SNCA-891	Hebra de sentido de 25meros	UGUGCUGUGGAUUUUUGUGGAUUCAA	218
SNCA-892	Hebra de sentido de 25meros	GUGCUGUGGAUUUUUGUGGCAUCAAT	219
SNCA-893	Hebra de sentido de	UGCUGUGGAUUUUUGUGGCUACAATC	220

	25meros		
SNCA-894	Hebra de sentido de 25meros	GCUGUGGAUUUUGUGGCUUAAAUCT	221
SNCA-895	Hebra de sentido de 25meros	CUGUGGAUUUUGUGGCUUCAAUCTA	222
SNCA-897	Hebra de sentido de 25meros	GUGGAUUUUGUGGCUUCAACUACG	223
SNCA-898	Hebra de sentido de 25meros	UGGAUUUUGUGGCUUCAAUUACGA	224
SNCA-900	Hebra de sentido de 25meros	GAUUUUGUGGCUUCAUCUACGATG	225
SNCA-901	Hebra de sentido de 25meros	AUUUUGUGGCUUCAUCUAAGAUGT	226
SNCA-956	Hebra de sentido de 25meros	CCACUUAUUUCUAAAUCCUAACUAT	227
SNCA-957	Hebra de sentido de 25meros	CACUUAUUUCUAAAUCCUCACUATT	228
SNCA-958	Hebra de sentido de 25meros	ACUUAUUUCUAAAUCCUCAAUUTT	229
SNCA-959	Hebra de sentido de 25meros	CUUAUUUCUAAAUCCUCACAAUUTT	230
SNCA-961	Hebra de sentido de 25meros	UAUUUCUAAAUCCUCACUAAUUUTT	231
SNCA-962	Hebra de sentido de 25meros	AUUUCUAAAUCCUCACUAUAUUUTT	232
SNCA-963	Hebra de sentido de 25meros	UUUCUAAAUCCUCACUAUUUUUUTG	233
SNCA-964	Hebra de sentido de 25meros	UUCUAAAUCCUCACUAUUUUUUUGT	234
SNCA-965	Hebra de sentido de 25meros	UCUAAAUCCUCACUAUUUUUAUUGTT	235
SNCA-966	Hebra de sentido de 25meros	CUAAAUCCUCACUAUUUUUUAUGUTG	236
SNCA-967	Hebra de sentido de 25meros	UAAAUCCUCACUAUUUUUUAGUUGC	237
SNCA-968	Hebra de sentido de 25meros	AAAUCCUCACUAUUUUUUUAUUGCT	238
SNCA-969	Hebra de sentido de 25meros	AAUCCUCACUAUUUUUUUGAUGCTG	239
SNCA-970	Hebra de sentido de 25meros	AUCCUCACUAUUUUUUUGUAGCUGT	240
SNCA-971	Hebra de sentido de 25meros	UCCUCACUAUUUUUUUGUUACUGTT	241

SNCA-972	Hebra de sentido de 25meros	CCUCACUAUUUUUUUGUUGAUGUTG	242
SNCA-973	Hebra de sentido de 25meros	CUCACUAUUUUUUUGUUGCAGUUGT	243
SNCA-974	Hebra de sentido de 25meros	UCACUAUUUUUUUGUUGCUAUUGTT	244
SNCA-975	Hebra de sentido de 25meros	CACUAUUUUUUUGUUGCUGAUGUTC	245
SNCA-976	Hebra de sentido de 25meros	ACUAUUUUUUUGUUGCUGUAGUUCA	246
SNCA-977	Hebra de sentido de 25meros	CUAUUUUUUUUGUUGCUGUUAUUCAG	247
SNCA-978	Hebra de sentido de 25meros	UAUUUUUUUGUUGCUGUUGAUCAGA	248
SNCA-979	Hebra de sentido de 25meros	AUUUUUUUGUUGCUGUUGUACAGAA	249
SNCA-980	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUUUGUUGCUGUUGUUAAGAAG	250
SNCA-981	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUUUGUUGCUGUUGUUCAGAAGT	251
SNCA-982	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUGUUGCUGUUGUUCAAAAGTT	252
SNCA-983	Hebra de sentido de 25meros	UUUUGUUGCUGUUGUUCAGAAGUTG	253
SNCA-984	Hebra de sentido de 25meros	UUUGUUGCUGUUGUUCAGAAGUUGT	254
SNCA-985	Hebra de sentido de 25meros	UUGUUGCUGUUGUUCAGAAAUUGTT	255
SNCA-986	Hebra de sentido de 25meros	UGUUGCUGUUGUUCAGAAGAUGUTA	256
SNCA-987	Hebra de sentido de 25meros	GUUGCUGUUGUUCAGAAGUAGUUAG	257
SNCA-988	Hebra de sentido de 25meros	UUGCUGUUGUUCAGAAGUUAUUAGT	258
SNCA-989	Hebra de sentido de 25meros	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGAUAGTG	259
SNCA-990	Hebra de sentido de 25meros	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUAAGUGA	260
SNCA-991	Hebra de sentido de 25meros	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUGAT	261
SNCA-992	Hebra de sentido de 25meros	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAUGATT	262
SNCA-993	Hebra de sentido de 25meros	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGAGAUTT	263

	25meros		
SNCA-994	Hebra de sentido de 25meros	UUGUUCAGAAGUUGUUAGUAAUUTG	264
SNCA-995	Hebra de sentido de 25meros	UGUUCAGAAGUUGUUAGUGAUUUGC	265
SNCA-996	Hebra de sentido de 25meros	GUUCAGAAGUUGUUAGUGAAUUGCT	266
SNCA-997	Hebra de sentido de 25meros	UUCAGAAGUUGUUAGUGAUUUGCTA	267
SNCA-998	Hebra de sentido de 25meros	UCAGAAGUUGUUAGUGAUUAGCUAT	268
SNCA-999	Hebra de sentido de 25meros	CAGAAGUUGUUAGUGAUUUACUATC	269
SNCA-1000	Hebra de sentido de 25meros	AGAAGUUGUUAGUGAUUUGAUUAUCA	270
SNCA-1001	Hebra de sentido de 25meros	GAAGUUGUUAGUGAUUUGCAAUCAT	271
SNCA-1002	Hebra de sentido de 25meros	AAGUUGUUAGUGAUUUGCUAUCATA	272
SNCA-1003	Hebra de sentido de 25meros	AGUUGUUAGUGAUUUGCUAACAUAT	273
SNCA-1004	Hebra de sentido de 25meros	GUUGUUAGUGAUUUGCUAUAAUATA	274
SNCA-1005	Hebra de sentido de 25meros	UUGUUAGUGAUUUGCUAUCAUUAUAT	275
SNCA-1028	Hebra de sentido de 25meros	AUUUAUAGAUUUUUUAGGUGACUUTT	276
SNCA-1029	Hebra de sentido de 25meros	UUUAUAGAUUUUUUAGGUGUAUUUTA	277
SNCA-1030	Hebra de sentido de 25meros	UAUAAGAUUUUUUAGGUGUCAUUUAA	278
SNCA-1031	Hebra de sentido de 25meros	AUAAGAUUUUUUAGGUGUCUAUUUAAT	279
SNCA-1032	Hebra de sentido de 25meros	UAAGAUUUUUUAGGUGUCUUAUAATG	280
SNCA-1033	Hebra de sentido de 25meros	AAGAUUUUUUAGGUGUCUUUAAAUGA	281
SNCA-1034	Hebra de sentido de 25meros	AGAUUUUUUAGGUGUCUUUUAAUGAT	282
SNCA-1035	Hebra de sentido de 25meros	GAUUUUUUAGGUGUCUUUUAAUGATA	283
SNCA-1036	Hebra de sentido de 25meros	AUUUUUUAGGUGUCUUUUAAAGAUAC	284

SNCA-1037	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUAGGUGUCUUUUAAUAAUACT	285
SNCA-1038	Hebra de sentido de 25meros	UUUUAGGUGUCUUUUAAUGAUACTG	286
SNCA-1039	Hebra de sentido de 25meros	UUUAGGUGUCUUUUAAUGAAACUGT	287
SNCA-1040	Hebra de sentido de 25meros	UUAGGUGUCUUUUAAUGAUACUGTC	288
SNCA-1041	Hebra de sentido de 25meros	UAGGUGUCUUUUAAUGAUAAUGUCT	289
SNCA-1042	Hebra de sentido de 25meros	AGGUGUCUUUUAAUGAUACAGUCTA	290
SNCA-1043	Hebra de sentido de 25meros	GGUGUCUUUUAAUGAUACUAUCUAA	291
SNCA-1044	Hebra de sentido de 25meros	GUGUCUUUUAAUGAUACUGACUAAG	292
SNCA-1045	Hebra de sentido de 25meros	UGUCUUUUAAUGAUACUGUAUAAGA	293
SNCA-1046	Hebra de sentido de 25meros	GUCUUUUAAUGAUACUGUCAAGAA	294
SNCA-1047	Hebra de sentido de 25meros	UCUUUUAAUGAUACUGUCUAAGAAT	295
SNCA-1048	Hebra de sentido de 25meros	CUUUUUAAUGAUACUGUCUAAGAATA	296
SNCA-1049	Hebra de sentido de 25meros	UUUUAAUGAUACUGUCUAAAAUAA	297
SNCA-1050	Hebra de sentido de 25meros	UUUAAUGAUACUGUCUAAGAAUAAT	298
SNCA-1051	Hebra de sentido de 25meros	UUAAUGAUACUGUCUAAGAAUAATG	299
SNCA-1052	Hebra de sentido de 25meros	UAAUGAUACUGUCUAAGAAAAUGA	300
SNCA-1053	Hebra de sentido de 25meros	AAUGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	301
SNCA-1054	Hebra de sentido de 25meros	AUGAUACUGUCUAAGAAUAAUGACG	302
SNCA-1055	Hebra de sentido de 25meros	UGAUACUGUCUAAGAAUAAAGACGT	303
SNCA-1056	Hebra de sentido de 25meros	GAUACUGUCUAAGAAUAAUACGTA	304
SNCA-1057	Hebra de sentido de 25meros	AUACUGUCUAAGAAUAAUGACGUAT	305
SNCA-1058	Hebra de sentido de 25meros	UACUGUCUAAGAAUAAUGAAGUATT	306

	25meros		
SNCA-1078	Hebra de sentido de 25meros	GUAUUGUGAAAUUUGUUAUUUUATA	307
SNCA-1079	Hebra de sentido de 25meros	UAUUGUGAAAUUUGUUAUUUUAT	308
SNCA-1080	Hebra de sentido de 25meros	AUUGUGAAAUUUGUUAUUUUATA	309
SNCA-1086	Hebra de sentido de 25meros	AAAUUUGUUAUUUAUUUAUUUAUACTT	310
SNCA-1087	Hebra de sentido de 25meros	AAUUUGUUAUUUAUUUAUUUUACUTA	311
SNCA-1088	Hebra de sentido de 25meros	AUUUGUUAUUUAUUUAUUUAUACUUA	312
SNCA-1089	Hebra de sentido de 25meros	UUUGUUAUUUAUUUAUUUAUUUUAAA	313
SNCA-1090	Hebra de sentido de 25meros	UUGUUAUUUAUUUAUUUAUACAUAAAA	314
SNCA-1091	Hebra de sentido de 25meros	UGUUAUUUAUUUAUUUAUACUAAAAAA	315
SNCA-1092	Hebra de sentido de 25meros	GUUAUUUAUUUAUUUAUACUAAAAAT	316
SNCA-1093	Hebra de sentido de 25meros	UUAAUUUAUUUAUUUAUACUAAAAATA	317
SNCA-1116	Hebra de sentido de 25meros	UAUGUGAGCAUGAAACUAUACACCT	318
SNCA-1117	Hebra de sentido de 25meros	AUGUGAGCAUGAAACUAUGAACCTA	319
SNCA-1119	Hebra de sentido de 25meros	GUGAGCAUGAAACUAUGCAACUATA	320
SNCA-1120	Hebra de sentido de 25meros	UGAGCAUGAAACUAUGCACAUUAA	321
SNCA-1121	Hebra de sentido de 25meros	GAGCAUGAAACUAUGCACCAUAAA	322
SNCA-1122	Hebra de sentido de 25meros	AGCAUGAAACUAUGCACCUAUAAAT	323
SNCA-1123	Hebra de sentido de 25meros	GCAUGAAACUAUGCACCUAAAAATA	324
SNCA-1124	Hebra de sentido de 25meros	CAUGAAACUAUGCACCUAUUUUUAC	325
SNCA-1125	Hebra de sentido de 25meros	AUGAAACUAUGCACCUAUUUUUACT	326
SNCA-1126	Hebra de sentido de 25meros	UGAAACUAUGCACCUAUUUUUACTA	327

SNCA-1127	Hebra de sentido de 25meros	GAAACUAUGCACCUAUAAAAACUAA	328
SNCA-1128	Hebra de sentido de 25meros	AAACUAUGCACCUAUAAAUACUAAA	329
SNCA-1129	Hebra de sentido de 25meros	AACUAUGCACCUAUAAAUAAUAAAT	330
SNCA-1130	Hebra de sentido de 25meros	ACUAUGCACCUAUAAAUACAAAATA	331
SNCA-1131	Hebra de sentido de 25meros	CUAUGCACCUAUAAAUACUAAAUAT	332
SNCA-1132	Hebra de sentido de 25meros	UAUGCACCUAUAAAUACUAAAUATG	333
SNCA-1133	Hebra de sentido de 25meros	AUGCACCUAUAAAUACUAAAUUGA	334
SNCA-1194	Hebra de sentido de 25meros	GUUUGUAUAUAAAUGGUGAAAAUTA	335
SNCA-1195	Hebra de sentido de 25meros	UUUGUAUAUAAAUGGUGAGAAUUAA	336
SNCA-1196	Hebra de sentido de 25meros	UUGUAUAUAAAUGGUGAGAAUUAAA	337
SNCA-1197	Hebra de sentido de 25meros	UGUAUAUAAAUGGUGAGAAUAAAA	338
SNCA-1198	Hebra de sentido de 25meros	GUAUAUAAAUGGUGAGAAUAAAAAT	339
SNCA-1199	Hebra de sentido de 25meros	UAUAUAAAUGGUGAGAAUAAAAATA	340
SNCA-1200	Hebra de sentido de 25meros	AUAUAAAUGGUGAGAAUAAAAUAA	341
SNCA-1201	Hebra de sentido de 25meros	UAUAAAUGGUGAGAAUAAAAUAAA	342
SNCA-1202	Hebra de sentido de 25meros	AUAAAUGGUGAGAAUAAAAUAAAA	343
SNCA-1203	Hebra de sentido de 25meros	UAAAUGGUGAGAAUAAAAAAAAAAC	344
SNCA-1204	Hebra de sentido de 25meros	AAAUGGUGAGAAUAAAAUAAAAACG	345
SNCA-1205	Hebra de sentido de 25meros	AAUGGUGAGAAUAAAAUAAAAACGT	346
SNCA-1206	Hebra de sentido de 25meros	AUGGUGAGAAUAAAAUAAAAACGTT	347
SNCA-1207	Hebra de sentido de 25meros	UGGUGAGAAUAAAAUAAAAACGUTA	348
SNCA-1208	Hebra de sentido de 25meros	GGUGAGAAUAAAAUAAAAAGUUAT	349

	25meros		
SNCA-1250	Hebra de sentido de 25meros	UUAUUUUUAUCCCAUCUCAUUUUA	350
SNCA-1252	Hebra de sentido de 25meros	AUUUUUAUCCCAUCUCACUAUAATA	351
SNCA-1253	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUAUCCCAUCUCACUUAUUAA	352
SNCA-1254	Hebra de sentido de 25meros	UUUUUAUCCCAUCUCACUUUAUAAT	353
SNCA-1255	Hebra de sentido de 25meros	UUUAUCCCAUCUCACUUUAUAATA	354
SNCA-1256	Hebra de sentido de 25meros	UUAUCCCAUCUCACUUUAAAAUAA	355
SNCA-1257	Hebra de sentido de 25meros	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAAUAAA	356
SNCA-1258	Hebra de sentido de 25meros	AUCCCAUCUCACUUUAAUAAUAAAA	357
SNCA-1259	Hebra de sentido de 25meros	UCCCAUCUCACUUUAAUAAAAAAA	358
SNCA-1260	Hebra de sentido de 25meros	CCCAUCUCACUUUAAUAAUAAAAAT	359
SNCA-1261	Hebra de sentido de 25meros	CCAUCUCACUUUAAUAAUAAAAATC	360
SNCA-1262	Hebra de sentido de 25meros	CAUCUCACUUUAAUAAUAAAAAUCA	361
SNCA-1263	Hebra de sentido de 25meros	AUCUCACUUUAAUAAUAAAAAUCAU	362
SNCA-1264	Hebra de sentido de 25meros	UCUCACUUUAAUAAUAAAAAUCAUG	363
SNCA-1265	Hebra de sentido de 25meros	CUCACUUUAAUAAUAAAAAUCAUGC	364
SNCA-1266	Hebra de sentido de 25meros	UCACUUUAAUAAUAAAAAUCAUGCT	365
SNCA-1267	Hebra de sentido de 25meros	CACUUUAAUAAUAAAAAUCAUGCTT	366
SNCA-1351	Hebra de sentido de 25meros	AUUUGAAGAAGGAGGAUUUAUAGAA	367
SNCA-1365	Hebra de sentido de 25meros	GAAUUUUAGAAGAGGUAGAAAAAAT	368
SNCA-1372	Hebra de sentido de 25meros	AGAAGAGGUAGAGAAAAUGAAACAT	369
SNCA-1373	Hebra de sentido de 25meros	GAAGAGGUAGAGAAAAUGGAACATT	370

SNCA-1374	Hebra de sentido de 25meros	AAGAGGUAGAGAAAAUGGAACAUTA	371
SNCA-1375	Hebra de sentido de 25meros	AGAGGUAGAGAAAAUGGAAAAUUA	372
SNCA-1376	Hebra de sentido de 25meros	GAGGUAGAGAAAAUGGAACAUUAAC	373
SNCA-1377	Hebra de sentido de 25meros	AGGUAGAGAAAAUGGAACAAUAACC	374
SNCA-1379	Hebra de sentido de 25meros	GUAGAGAAAAUGGAACAUUAACCCT	375
SNCA-1380	Hebra de sentido de 25meros	UAGAGAAAAUGGAACAUUAACCCTA	376
SNCA-1381	Hebra de sentido de 25meros	AGAGAAAAUGGAACAUUAAACCUAC	377
SNCA-1382	Hebra de sentido de 25meros	GAGAAAAUGGAACAUUAACACUACA	378
SNCA-1383	Hebra de sentido de 25meros	AGAAAAUGGAACAUUAACCAUACAC	379
SNCA-1384	Hebra de sentido de 25meros	GAAAAUGGAACAUUAACCCAACACT	380
SNCA-1385	Hebra de sentido de 25meros	AAAAUGGAACAUUAACCCUACACTC	381
SNCA-1388	Hebra de sentido de 25meros	AUGGAACAUUAACCCUACAAUCGGA	382
SNCA-1428	Hebra de sentido de 25meros	ACUGCCAGAAGUGUGUUUUAGUATG	383
SNCA-1429	Hebra de sentido de 25meros	CUGCCAGAAGUGUGUUUUUGAUUGC	384
SNCA-259	Hebra de antisentido de 27meros	UGGCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGAAUA	385
SNCA-260	Hebra de antisentido de 27meros	UUGGCUUUUGAAAGUCCUUUCAUGAAU	386
SNCA-261	Hebra de antisentido de 27meros	CUUGGUCUUUGAAAGUCCUUUCAUGAA	387
SNCA-262	Hebra de antisentido de 27meros	CCUUGUCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGA	388
SNCA-263	Hebra de antisentido de 27meros	UCCUUUGCCUUUGAAAGUCCUUUCAUG	389

SNCA-264	Hebra de antisentido de 27meros	CUCCUUGGCCUUUGAAAGUCCUUUCAU	390
SNCA-285	Hebra de antisentido de 27meros	CUCAGUAGCAGCCACAACUCCCUCCUU	391
SNCA-288	Hebra de antisentido de 27meros	UUUCUUAGCAGCAGCCACAACUCCUC	392
SNCA-289	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUCUCAGCAGCAGCCACAACUCCCU	393
SNCA-290	Hebra de antisentido de 27meros	GUUUUUUCAGCAGCAGCCACAACUCCC	394
SNCA-292	Hebra de antisentido de 27meros	UGGUUUUCUCAGCAGCAGCCACAACUC	395
SNCA-293	Hebra de antisentido de 27meros	UUGGUUUUCUCAGCAGCAGCCACAACU	396
SNCA-294	Hebra de antisentido de 27meros	UUUGGUUUUCUCAGCAGCAGCCACAAC	397
SNCA-295	Hebra de antisentido de 27meros	GUUUGUUUUUCUCAGCAGCAGCCACAA	398
SNCA-296	Hebra de antisentido de 27meros	UGUUUUGUUUUCUCAGCAGCAGCCACA	399
SNCA-297	Hebra de antisentido de 27meros	CUGUUUGGUUUUCUCAGCAGCAGCCAC	400
SNCA-407	Hebra de antisentido de 27meros	UCUUUUGUCUUCUCAGCCACUGUUGCC	401
SNCA-408	Hebra de antisentido de 27meros	CUCUUUGGUCUUCUCAGCCACUGUUGC	402
SNCA-409	Hebra de antisentido de 27meros	GCUCUUUGGUCUUCUCAGCCACUGUUG	403
SNCA-410	Hebra de	UGCUCUUUGGUCUUCUCAGCCACUGUU	404

	antisentido de 27meros		
SNCA-411	Hebra de antisentido de 27meros	UUGCUUUUUGGUCUUCUCAGCCACUGU	405
SNCA-412	Hebra de antisentido de 27meros	CUUGCUCUUUGGUCUUCUCAGCCACUG	406
SNCA-413	Hebra de antisentido de 27meros	ACUUGUUCUUUGGUCUUCUCAGCCACU	407
SNCA-414	Hebra de antisentido de 27meros	CACUUUCUCUUUGGUCUUCUCAGCCAC	408
SNCA-415	Hebra de antisentido de 27meros	UCACUUGCUCUUUGGUCUUCUCAGCCA	409
SNCA-416	Hebra de antisentido de 27meros	GUCACUUGCUCUUUGGUCUUCUCAGCC	410
SNCA-417	Hebra de antisentido de 27meros	UGUCAUUUGCUCUUUGGUCUUCUCAGC	411
SNCA-418	Hebra de antisentido de 27meros	UUGUCUCUUGCUCUUUGGUCUUCUCAG	412
SNCA-419	Hebra de antisentido de 27meros	UUUGUUACUUGCUCUUUGGUCUUCUCA	413
SNCA-420	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUGUCACUUGCUCUUUGGUCUUCUC	414
SNCA-421	Hebra de antisentido de 27meros	CAUUUUUCACUUGCUCUUUGGUCUUCU	415
SNCA-422	Hebra de antisentido de 27meros	ACAUUUGUCACUUGCUCUUUGGUCUUC	416
SNCA-423	Hebra de antisentido de 27meros	AACAUUUGUCACUUGCUCUUUGGUCUU	417
SNCA-424	Hebra de antisentido de	CAACAUUUGUCACUUGCUCUUUGGUCU	418

	27meros		
SNCA-425	Hebra de antisentido de 27meros	CCAACUUUUGUCACUUGCUCUUUGGUC	419
SNCA-426	Hebra de antisentido de 27meros	UCCAAUAUUUGUCACUUGCUCUUUGGU	420
SNCA-427	Hebra de antisentido de 27meros	CUCCAUCAUUUGUCACUUGCUCUUUGG	421
SNCA-428	Hebra de antisentido de 27meros	CCUCCUACAUUUGUCACUUGCUCUUUG	422
SNCA-429	Hebra de antisentido de 27meros	UCCUCUAACAUUUGUCACUUGCUCUUU	423
SNCA-430	Hebra de antisentido de 27meros	CUCCUUCAACAUUUGUCACUUGCUCUU	424
SNCA-431	Hebra de antisentido de 27meros	GCUCCUCCAACAUUUGUCACUUGCUCU	425
SNCA-432	Hebra de antisentido de 27meros	UGCUCUCCAACAUAUUUGUCACUUGCUC	426
SNCA-433	Hebra de antisentido de 27meros	CUGCUUCUCCAACAUAUUUGUCACUUGCU	427
SNCA-434	Hebra de antisentido de 27meros	ACUGCUCCUCCAACAUAUUUGUCACUUGC	428
SNCA-435	Hebra de antisentido de 27meros	CACUGUCCUCCAACAUAUUUGUCACUUG	429
SNCA-436	Hebra de antisentido de 27meros	CCACUUCUCCUCCAACAUAUUUGUCACUU	430
SNCA-437	Hebra de antisentido de 27meros	ACCACUGCUCCUCCAACAUAUUUGUCACU	431
SNCA-725	Hebra de antisentido de 27meros	GCACAUUGGAACUGAGCACUUGUACAG	432

SNCA-726	Hebra de antisentido de 27meros	GGCACUUUGGAACUGAGCACUUGUACA	433
SNCA-727	Hebra de antisentido de 27meros	GGGCAUUAUUGGAACUGAGCACUUGUAC	434
SNCA-728	Hebra de antisentido de 27meros	UGGGCUCAUUGGAACUGAGCACUUGUA	435
SNCA-729	Hebra de antisentido de 27meros	CUGGGUACAUUGGAACUGAGCACUUGU	436
SNCA-730	Hebra de antisentido de 27meros	ACUGGUCACAUUGGAACUGAGCACUUG	437
SNCA-731	Hebra de antisentido de 27meros	GACUGUGCACAUUGGAACUGAGCACUU	438
SNCA-732	Hebra de antisentido de 27meros	UGACUUGGCACAUUGGAACUGAGCACU	439
SNCA-733	Hebra de antisentido de 27meros	AUGACUGGGCACAUUGGAACUGAGCAC	440
SNCA-734	Hebra de antisentido de 27meros	CAUGAUUGGGCACAUUGGAACUGAGCA	441
SNCA-735	Hebra de antisentido de 27meros	UCAUGUCUGGGCACAUUGGAACUGAGC	442
SNCA-736	Hebra de antisentido de 27meros	GUCAUUACUGGGCACAUUGGAACUGAG	443
SNCA-737	Hebra de antisentido de 27meros	UGUCAUGACUGGGCACAUUGGAACUGA	444
SNCA-738	Hebra de antisentido de 27meros	AUGUCUUGACUGGGCACAUUGGAACUG	445
SNCA-739	Hebra de antisentido de 27meros	AAUGUUAUGACUGGGCACAUUGGAACU	446
SNCA-740	Hebra de	AAAUGUCAUGACUGGGCACAUUGGAAC	447

	antisentido de 27meros		
SNCA-741	Hebra de antisentido de 27meros	GAAAUUCAUGACUGGGCACAUUGGAA	448
SNCA-742	Hebra de antisentido de 27meros	AGAAAUGUCAUGACUGGGCACAUUGGA	449
SNCA-790	Hebra de antisentido de 27meros	UUCAAUCACUGCUGAUGGAAGACUUCG	450
SNCA-791	Hebra de antisentido de 27meros	CUUCAUUCACUGCUGAUGGAAGACUUC	451
SNCA-792	Hebra de antisentido de 27meros	ACUUCUAUCACUGCUGAUGGAAGACUU	452
SNCA-938	Hebra de antisentido de 27meros	UAAGUUGUAGUCACUUAGGUGUUUUUA	453
SNCA-939	Hebra de antisentido de 27meros	AUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	454
SNCA-940	Hebra de antisentido de 27meros	AAUAAUUGGUAGUCACUUAGGUGUUUU	455
SNCA-941	Hebra de antisentido de 27meros	AAAUAGUGGUAGUCACUUAGGUGUUU	456
SNCA-942	Hebra de antisentido de 27meros	GAAAUUAGUGGUAGUCACUUAGGUGUU	457
SNCA-943	Hebra de antisentido de 27meros	AGAAAUAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	458
SNCA-944	Hebra de antisentido de 27meros	UAGAAUUAAGUGGUAGUCACUUAGGUG	459
SNCA-945	Hebra de antisentido de 27meros	UUAGAUUAAGUGGUAGUCACUUAGGU	460
SNCA-946	Hebra de antisentido de	UUUAGUAAUAAGUGGUAGUCACUUAGG	461

	27meros		
SNCA-947	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUAUAAUAAGUGGUAGUCACUUAG	462
SNCA-948	Hebra de antisentido de 27meros	GAUUUUGAAUAAGUGGUAGUCACUUA	463
SNCA-949	Hebra de antisentido de 27meros	GGAUUUAGAAUAAGUGGUAGUCACUU	464
SNCA-950	Hebra de antisentido de 27meros	AGGAUUUAGAAUAAGUGGUAGUCACU	465
SNCA-951	Hebra de antisentido de 27meros	GAGGAUUUAGAAUAAGUGGUAGUCAC	466
SNCA-952	Hebra de antisentido de 27meros	UGAGGUUUUAGAAUAAGUGGUAGUCA	467
SNCA-953	Hebra de antisentido de 27meros	GUGAGUAUUUAGAAUAAGUGGUAGUC	468
SNCA-954	Hebra de antisentido de 27meros	AGUGAUGAUUUAGAAUAAGUGGUAGU	469
SNCA-1081	Hebra de antisentido de 27meros	UUAUAUAUAUAACAAAUUUCACAAUA	470
SNCA-1082	Hebra de antisentido de 27meros	AUUAUUUAUAUAACAAAUUUCACAAU	471
SNCA-1083	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUAUAUAUAUAACAAAUUUCACAA	472
SNCA-1084	Hebra de antisentido de 27meros	GUAUUUUUAUAUAUAACAAAUUUCACA	473
SNCA-1085	Hebra de antisentido de 27meros	AGUAUUAUAUAUAUAACAAAUUUCAC	474
SNCA-1188	Hebra de antisentido de 27meros	UCACCUUUUAUAUAACAAACACAAGUGA	475

SNCA-1189	Hebra de antisentido de 27meros	CUCACUAUUUAUUAUACAAACACAAGUG	476
SNCA-1190	Hebra de antisentido de 27meros	UCUCAUCAUUUAUUAUACAAACACAAGU	477
SNCA-1191	Hebra de antisentido de 27meros	UUCUCUCCAUUUAUUAUACAAACACAAG	478
SNCA-1192	Hebra de antisentido de 27meros	AUUCUUACCAUUUAUUAUACAAACACAA	479
SNCA-1193	Hebra de antisentido de 27meros	AAUUCUCACCAUUUAUUAUACAAACACA	480
SNCA-225	Hebra de antisentido de 27meros	GGCUAUUGAAUUCUUUUACACCACACU	481
SNCA-226	Hebra de antisentido de 27meros	UGGCUUAUGAAUUCUUUUACACCACAC	482
SNCA-227	Hebra de antisentido de 27meros	AUGGCUAAUGAAUUCUUUUACACCACA	483
SNCA-228	Hebra de antisentido de 27meros	CAUGGUUAAUGAAUUCUUUUACACCAC	484
SNCA-229	Hebra de antisentido de 27meros	CCAUGUCUAAUGAAUUCUUUUACACCA	485
SNCA-230	Hebra de antisentido de 27meros	UCCAUUGCUAAUGAAUUCUUUUACACC	486
SNCA-231	Hebra de antisentido de 27meros	AUCCAUGGCUAAUGAAUUCUUUUACAC	487
SNCA-232	Hebra de antisentido de 27meros	CAUCCUUGGCUAAUGAAUUCUUUUACA	488
SNCA-233	Hebra de antisentido de 27meros	ACAUCUAUGGCUAAUGAAUUCUUUUAC	489
SNCA-234	Hebra de	UACAUUCAUGGCUAAUGAAUUCUUUA	490

	antisentido de 27meros		
SNCA-235	Hebra de antisentido de 27meros	AUACAUCCAUGGCUAAUGAAUCCUUU	491
SNCA-236	Hebra de antisentido de 27meros	AAUACUCCAUGGCUAAUGAAUCCUU	492
SNCA-237	Hebra de antisentido de 27meros	GAAUAUAUCCAUGGCUAAUGAAUCCU	493
SNCA-238	Hebra de antisentido de 27meros	UGAAUUAUCCAUGGCUAAUGAAUCC	494
SNCA-239	Hebra de antisentido de 27meros	AUGAAUACAUCCAUGGCUAAUGAAUUC	495
SNCA-240	Hebra de antisentido de 27meros	CAUGAUUAUCCAUGGCUAAUGAAUU	496
SNCA-241	Hebra de antisentido de 27meros	UCAUGUAUACAUCCAUGGCUAAUGAAU	497
SNCA-242	Hebra de antisentido de 27meros	UUCAUUAUACAUCCAUGGCUAAUGAA	498
SNCA-243	Hebra de antisentido de 27meros	UUUCAUGAAUACAUCCAUGGCUAAUGA	499
SNCA-244	Hebra de antisentido de 27meros	CUUUCUUGAAUACAUCCAUGGCUAAUG	500
SNCA-245	Hebra de antisentido de 27meros	CCUUUUAUGAAUACAUCCAUGGCUAAU	501
SNCA-246	Hebra de antisentido de 27meros	UCCUUUCAUGAAUACAUCCAUGGCUAA	502
SNCA-247	Hebra de antisentido de 27meros	GUCCUUUCAUGAAUACAUCCAUGGCUA	503
SNCA-248	Hebra de antisentido de	AGUCCUUUCAUGAAUACAUCCAUGGCU	504

	27meros		
SNCA-249	Hebra de antisentido de 27meros	AAGUCUUUUCAUGAAUACAUCCAUGGC	505
SNCA-250	Hebra de antisentido de 27meros	AAAGUUCUUUCAUGAAUACAUCCAUGG	506
SNCA-251	Hebra de antisentido de 27meros	GAAAGUCCUUUCAUGAAUACAUCCAUG	507
SNCA-252	Hebra de antisentido de 27meros	UGAAAUUCCUUUCAUGAAUACAUCCAU	508
SNCA-253	Hebra de antisentido de 27meros	UUGAAUGUCCUUUCAUGAAUACAUCCA	509
SNCA-254	Hebra de antisentido de 27meros	UUUGAUAGUCCUUUCAUGAAUACAUCC	510
SNCA-256	Hebra de antisentido de 27meros	CCUUUUAAAGUCCUUUCAUGAAUACAU	511
SNCA-330	Hebra de antisentido de 27meros	CUCUUUUGUCUUUCCUGCUGCUUCUGC	512
SNCA-335	Hebra de antisentido de 27meros	ACACCUUCUUUUGUCUUUCCUGCUGCU	513
SNCA-337	Hebra de antisentido de 27meros	GAACAUCCUCUUUUGUCUUUCCUGCUG	514
SNCA-341	Hebra de antisentido de 27meros	UAGAGUACACCCUCUUUUGUCUUUCCU	515
SNCA-342	Hebra de antisentido de 27meros	AUAGAUAAACACCCUCUUUUGUCUUUCC	516
SNCA-344	Hebra de antisentido de 27meros	ACAUAUAGAACACCCUCUUUUGUCUUU	517
SNCA-345	Hebra de antisentido de 27meros	UACAUUGAGAACACCCUCUUUUGUCUU	518

SNCA-351	Hebra de antisentido de 27meros	GGAGCUUACAUAGAGAACACCCUCUUU	519
SNCA-353	Hebra de antisentido de 27meros	UUGGAUCCUACAUAGAGAACACCCUCU	520
SNCA-355	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUGUAGCCUACAUAGAGAACACCCU	521
SNCA-638	Hebra de antisentido de 27meros	GGUUCUUAGUCUUGAUACCCUCCUCA	522
SNCA-641	Hebra de antisentido de 27meros	UCAGGUUCGUAGUCUUGAUACCCUCC	523
SNCA-642	Hebra de antisentido de 27meros	UUCAGUUUCGUAGUCUUGAUACCCUUC	524
SNCA-647	Hebra de antisentido de 27meros	UAGGCUUCAGGUUCGUAGUCUUGAUAC	525
SNCA-648	Hebra de antisentido de 27meros	UUAGGUUUCAGGUUCGUAGUCUUGAUA	526
SNCA-650	Hebra de antisentido de 27meros	UCUUAUGCUUCAGGUUCGUAGUCUUGA	527
SNCA-652	Hebra de antisentido de 27meros	UUUCUUAGGCUUCAGGUUCGUAGUCUU	528
SNCA-653	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUCUUAGGCUUCAGGUUCGUAGUCU	529
SNCA-654	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUUUUAGGCUUCAGGUUCGUAGUC	530
SNCA-656	Hebra de antisentido de 27meros	GAUAUUUCUUAGGCUUCAGGUUCGUAG	531
SNCA-657	Hebra de antisentido de 27meros	AGAUUUUUCUUAGGCUUCAGGUUCGUA	532
SNCA-659	Hebra de	AAAGAUUUUUCUUAGGCUUCAGGUUCG	533

	antisentido de 27meros		
SNCA-660	Hebra de antisentido de 27meros	CAAAGUUAUUUCUUAGGCUUCAGGUUC	534
SNCA-661	Hebra de antisentido de 27meros	GCAAAUAUAUUUCUUAGGCUUCAGGUU	535
SNCA-662	Hebra de antisentido de 27meros	AGCAAUGAUUUUCUUAGGCUUCAGGU	536
SNCA-663	Hebra de antisentido de 27meros	GAGCAUAGAUUUUCUUAGGCUUCAGG	537
SNCA-668	Hebra de antisentido de 27meros	ACUGGUAGCAAAGAUUUUCUUAGGCU	538
SNCA-669	Hebra de antisentido de 27meros	AACUGUGAGCAAAGAUUUUCUUAGGC	539
SNCA-672	Hebra de antisentido de 27meros	AGAAAUUGGGAGCAAAGAUUUUCUUA	540
SNCA-675	Hebra de antisentido de 27meros	UCAAGUAACUGGGAGCAAAGAUUUUC	541
SNCA-676	Hebra de antisentido de 27meros	CUCAAUAAACUGGGAGCAAAGAUUUU	542
SNCA-689	Hebra de antisentido de 27meros	UCUGUUAGCAGAUUCUCAAGAAACUGGG	543
SNCA-724	Hebra de antisentido de 27meros	CACAUUGGAACUGAGCACUUGUACAGG	544
SNCA-744	Hebra de antisentido de 27meros	UGAGAUUAUGUCAUGACUGGGCACAUUG	545
SNCA-745	Hebra de antisentido de 27meros	UUGAGUAAUGUCAUGACUGGGCACAUU	546
SNCA-746	Hebra de antisentido de	UUUGAUAAAUGUCAUGACUGGGCACAU	547

	27meros		
SNCA-751	Hebra de antisentido de 27meros	AAAACUUUGAGAAAUGUCAUGACUGGG	548
SNCA-752	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAAUUUUGAGAAAUGUCAUGACUGG	549
SNCA-753	Hebra de antisentido de 27meros	UAAAAUCUUUGAGAAAUGUCAUGACUG	550
SNCA-754	Hebra de antisentido de 27meros	GUAAAUACUUUGAGAAAUGUCAUGACU	551
SNCA-755	Hebra de antisentido de 27meros	UGUAAUAACUUUGAGAAAUGUCAUGAC	552
SNCA-756	Hebra de antisentido de 27meros	CUGUAUAAACUUUGAGAAAUGUCAUGA	553
SNCA-757	Hebra de antisentido de 27meros	ACUGUUAAAACUUUGAGAAAUGUCAUG	554
SNCA-758	Hebra de antisentido de 27meros	CACUGUAAAACUUUGAGAAAUGUCAU	555
SNCA-759	Hebra de antisentido de 27meros	ACACUUUAAAAACUUUGAGAAAUGUCA	556
SNCA-760	Hebra de antisentido de 27meros	UACACUGUAAAACUUUGAGAAAUGUC	557
SNCA-761	Hebra de antisentido de 27meros	AUACAUUGUAAAACUUUGAGAAAUGU	558
SNCA-762	Hebra de antisentido de 27meros	GAUACUCUGUAAAACUUUGAGAAAUG	559
SNCA-789	Hebra de antisentido de 27meros	UCAAUUACUGCUGAUGGAAGACUUCGA	560
SNCA-795	Hebra de antisentido de 27meros	GAUACUUCAUACUGCUGAUGGAAGA	561

SNCA-796	Hebra de antisentido de 27meros	AGAUUUUCAAUCACUGCUGAUGGAAG	562
SNCA-797	Hebra de antisentido de 27meros	CAGAUUCUCAAUCACUGCUGAUGGAA	563
SNCA-798	Hebra de antisentido de 27meros	ACAGAUACUCAAUCACUGCUGAUGGA	564
SNCA-799	Hebra de antisentido de 27meros	UACAGUUACUCAAUCACUGCUGAUGG	565
SNCA-800	Hebra de antisentido de 27meros	GUACAUUACUCAAUCACUGCUGAUG	566
SNCA-801	Hebra de antisentido de 27meros	GGUACUGAUACUCAAUCACUGCUGAU	567
SNCA-802	Hebra de antisentido de 27meros	AGGUUAGAUACUCAAUCACUGCUGA	568
SNCA-803	Hebra de antisentido de 27meros	CAGGUUCAGAUACUCAAUCACUGCUG	569
SNCA-804	Hebra de antisentido de 27meros	GCAGGUACAGAUACUCAAUCACUGCU	570
SNCA-805	Hebra de antisentido de 27meros	GGCAGUUACAGAUACUCAAUCACUGC	571
SNCA-809	Hebra de antisentido de 27meros	UGGGGUCAGGUACAGAUACUCAAUCA	572
SNCA-839	Hebra de antisentido de 27meros	UCAGUUAAGGGAAGCACCGAAUGCU	573
SNCA-844	Hebra de antisentido de 27meros	UCACUUCAGUGAAAGGGAAGCACCGAA	574
SNCA-845	Hebra de antisentido de 27meros	UUCACUUCAGUGAAAGGGAAGCACCGA	575
SNCA-846	Hebra de	AUUCAUUUCAGUGAAAGGGAAGCACCG	576

	antisentido de 27meros		
SNCA-847	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUCUCUUCAGUGAAAGGGAAGCACC	577
SNCA-848	Hebra de antisentido de 27meros	GUAUUUACUUCAGUGAAAGGGAAGCAC	578
SNCA-849	Hebra de antisentido de 27meros	UGUAUUCACUUCAGUGAAAGGGAAGCA	579
SNCA-850	Hebra de antisentido de 27meros	AUGUAUUCACUUCAGUGAAAGGGAAGC	580
SNCA-851	Hebra de antisentido de 27meros	CAUGUUUUCACUUCAGUGAAAGGGAAG	581
SNCA-852	Hebra de antisentido de 27meros	CCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAGGGAA	582
SNCA-853	Hebra de antisentido de 27meros	ACCAUUUAUUCACUUCAGUGAAAGGGA	583
SNCA-854	Hebra de antisentido de 27meros	UACCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAGGG	584
SNCA-855	Hebra de antisentido de 27meros	CUACCUUGUAUUCACUUCAGUGAAAGG	585
SNCA-856	Hebra de antisentido de 27meros	GCUACUAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	586
SNCA-857	Hebra de antisentido de 27meros	UGCUAUCAUGUAUUCACUUCAGUGAAA	587
SNCA-858	Hebra de antisentido de 27meros	CUGCUUCCAUGUAUUCACUUCAGUGAA	588
SNCA-859	Hebra de antisentido de 27meros	CCUGCUACCAUGUAUUCACUUCAGUGA	589
SNCA-860	Hebra de antisentido de	CCCUGUUACCAUGUAUUCACUUCAGUG	590

	27meros		
SNCA-861	Hebra de antisentido de 27meros	ACCCUUCUACCAUGUAUUCACUUCAGU	591
SNCA-863	Hebra de antisentido de 27meros	AGACCUUGCUACCAUGUAUUCACUUCA	592
SNCA-864	Hebra de antisentido de 27meros	AAGACUCUGCUACCAUGUAUUCACUUC	593
SNCA-865	Hebra de antisentido de 27meros	AAAGAUCUGCUACCAUGUAUUCACUU	594
SNCA-867	Hebra de antisentido de 27meros	ACAAAUACCCUGCUACCAUGUAUUCAC	595
SNCA-868	Hebra de antisentido de 27meros	CACAAUGACCCUGCUACCAUGUAUUCA	596
SNCA-875	Hebra de antisentido de 27meros	CACAGUACACAAAGACCCUGCUACCAU	597
SNCA-881	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAUUCACAGCACACAAAGACCCUGC	598
SNCA-883	Hebra de antisentido de 27meros	ACAAAUCCACAGCACACAAAGACCCU	599
SNCA-889	Hebra de antisentido de 27meros	GAAGCUACAAAUCCACAGCACACAAA	600
SNCA-890	Hebra de antisentido de 27meros	UGAAGUCACAAAUCCACAGCACACAA	601
SNCA-891	Hebra de antisentido de 27meros	UUGAAUCCACAAAUCCACAGCACACA	602
SNCA-892	Hebra de antisentido de 27meros	AUUGAUGCCACAAAUCCACAGCACAC	603
SNCA-893	Hebra de antisentido de 27meros	GAUUGUAGCCACAAAUCCACAGCACA	604

SNCA-894	Hebra de antisentido de 27meros	AGAUUUAAAGCCACAAAAUCCACAGCAC	605
SNCA-895	Hebra de antisentido de 27meros	UAGAUUGAAGCCACAAAAUCCACAGCA	606
SNCA-897	Hebra de antisentido de 27meros	CGUAGUUUGAAGCCACAAAAUCCACAG	607
SNCA-898	Hebra de antisentido de 27meros	UCGUAAUUGAAGCCACAAAAUCCACA	608
SNCA-900	Hebra de antisentido de 27meros	CAUCGUAGAUUGAAGCCACAAAAUCCA	609
SNCA-901	Hebra de antisentido de 27meros	ACAUCUUAGAUUGAAGCCACAAAAUCC	610
SNCA-956	Hebra de antisentido de 27meros	AUAGUUAGGAUUUAGAAUAAGUGGUA	611
SNCA-957	Hebra de antisentido de 27meros	AAUAGUGAGGAUUUAGAAUAAGUGGU	612
SNCA-958	Hebra de antisentido de 27meros	AAUAUUGAGGAUUUAGAAUAAGUGG	613
SNCA-959	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAUUGUGAGGAUUUAGAAUAAGUG	614
SNCA-961	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAAUAGUGAGGAUUUAGAAUAAG	615
SNCA-962	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAAUAGUGAGGAUUUAGAAUAA	616
SNCA-963	Hebra de antisentido de 27meros	CAAAAUAAUAGUGAGGAUUUAGAAUA	617
SNCA-964	Hebra de antisentido de 27meros	ACAAAUAAUAGUGAGGAUUUAGAAU	618
SNCA-965	Hebra de	AACAAUAAAUAGUGAGGAUUUAGAAA	619

	antisentido de 27meros		
SNCA-966	Hebra de antisentido de 27meros	CAACAUAAAAAUAGUGAGGAUUUAGAA	620
SNCA-967	Hebra de antisentido de 27meros	GCAACUAAAAAUAGUGAGGAUUUAGA	621
SNCA-968	Hebra de antisentido de 27meros	AGCAAUAAAAAUAGUGAGGAUUUAG	622
SNCA-969	Hebra de antisentido de 27meros	CAGCAUCAAAAAAUAGUGAGGAUUUA	623
SNCA-970	Hebra de antisentido de 27meros	ACAGCUACAAAAAUAGUGAGGAUUU	624
SNCA-971	Hebra de antisentido de 27meros	AACAGUAACAAAAAUAGUGAGGAUU	625
SNCA-972	Hebra de antisentido de 27meros	CAACAUCAACAAAAAUAGUGAGGAU	626
SNCA-973	Hebra de antisentido de 27meros	ACAACUGCAACAAAAAUAGUGAGGA	627
SNCA-974	Hebra de antisentido de 27meros	AACAAUAGCAACAAAAAUAGUGAGG	628
SNCA-975	Hebra de antisentido de 27meros	GAACAUCAACAAAAAUAGUGAG	629
SNCA-976	Hebra de antisentido de 27meros	UGAACUACAGCAACAAAAAUAGUGA	630
SNCA-977	Hebra de antisentido de 27meros	CUGAAUAACAGCAACAAAAAUAGUG	631
SNCA-978	Hebra de antisentido de 27meros	UCUGAUCAACAGCAACAAAAAUAGU	632
SNCA-979	Hebra de antisentido de	UUCUGUACAACAGCAACAAAAAUAG	633

	27meros		
SNCA-980	Hebra de antisentido de 27meros	CUUCUUAACAACAGCAACAAAAAAUA	634
SNCA-981	Hebra de antisentido de 27meros	ACUUCUGAACAACAGCAACAAAAAAU	635
SNCA-982	Hebra de antisentido de 27meros	AACUUUUGAACAACAGCAACAAAAAA	636
SNCA-983	Hebra de antisentido de 27meros	CAACUUCUGAACAACAGCAACAAAAA	637
SNCA-984	Hebra de antisentido de 27meros	ACAACUUCUGAACAACAGCAACAAAA	638
SNCA-985	Hebra de antisentido de 27meros	AACAAUUUCUGAACAACAGCAACAAA	639
SNCA-986	Hebra de antisentido de 27meros	UAACAUCUUCUGAACAACAGCAACAAA	640
SNCA-987	Hebra de antisentido de 27meros	CUAACUACUUCUGAACAACAGCAACAA	641
SNCA-988	Hebra de antisentido de 27meros	ACUAAUACUUCUGAACAACAGCAACA	642
SNCA-989	Hebra de antisentido de 27meros	CACUAUCAACUUCUGAACAACAGCAAC	643
SNCA-990	Hebra de antisentido de 27meros	UCACUUACAACUUCUGAACAACAGCAA	644
SNCA-991	Hebra de antisentido de 27meros	AUCACUAACAACUUCUGAACAACAGCA	645
SNCA-992	Hebra de antisentido de 27meros	AAUCAUUAACAACUUCUGAACAACAGC	646
SNCA-993	Hebra de antisentido de 27meros	AAAUCUCUAACAACUUCUGAACAACAG	647

SNCA-994	Hebra de antisentido de 27meros	CAAAUUAACUAACAACUUCUGAACAAACA	648
SNCA-995	Hebra de antisentido de 27meros	GCAAAUACACUAACAACUUCUGAACAAAC	649
SNCA-996	Hebra de antisentido de 27meros	AGCAAUUCACUAACAACUUCUGAACAA	650
SNCA-997	Hebra de antisentido de 27meros	UAGCAUAUCACUAACAACUUCUGAACAA	651
SNCA-998	Hebra de antisentido de 27meros	AUAGCUAAUACACUAACAACUUCUGAAC	652
SNCA-999	Hebra de antisentido de 27meros	GAUAGUAAAUCACUAACAACUUCUGAA	653
SNCA-1000	Hebra de antisentido de 27meros	UGAUUAUCAAUACACUAACAACUUCUGA	654
SNCA-1001	Hebra de antisentido de 27meros	AUGAUUGCAAUACACUAACAACUUCUG	655
SNCA-1002	Hebra de antisentido de 27meros	UAUGAUAGCAAUACACUAACAACUUCU	656
SNCA-1003	Hebra de antisentido de 27meros	AUAUGUUAGCAAUACACUAACAACUUC	657
SNCA-1004	Hebra de antisentido de 27meros	UAUAUUUAUAGCAAUACACUAACAACUU	658
SNCA-1005	Hebra de antisentido de 27meros	AUAUAUGAUAGCAAUACACUAACAACU	659
SNCA-1028	Hebra de antisentido de 27meros	AAAAGUCACCUAAAAAUCUUUAUAAU	660
SNCA-1029	Hebra de antisentido de 27meros	UAAAAUACACCUAAAAAUCUUUAUAAU	661
SNCA-1030	Hebra de	UUAAAUGACACCUAAAAAUCUUUAUAAU	662

	antisentido de 27meros		
SNCA-1031	Hebra de antisentido de 27meros	AUUAUAGACACCUAAAAUCUUAUA	663
SNCA-1032	Hebra de antisentido de 27meros	CAUUAUAAGACACCUAAAAUCUUAUA	664
SNCA-1033	Hebra de antisentido de 27meros	UCAUUUAAAGACACCUAAAAUCUUAU	665
SNCA-1034	Hebra de antisentido de 27meros	AUCAUUAAGACACCUAAAAUCUUA	666
SNCA-1035	Hebra de antisentido de 27meros	UAUCAUUAAGACACCUAAAAUCUU	667
SNCA-1036	Hebra de antisentido de 27meros	GUAUCUUUAAAGACACCUAAAAUCU	668
SNCA-1037	Hebra de antisentido de 27meros	AGUAUUAUUAAGACACCUAAAAUC	669
SNCA-1038	Hebra de antisentido de 27meros	CAGUAUCAUUAAGACACCUAAAAU	670
SNCA-1039	Hebra de antisentido de 27meros	ACAGUUUCAUUAAGACACCUAAAA	671
SNCA-1040	Hebra de antisentido de 27meros	GACAGUAUCAUUAAGACACCUAAAA	672
SNCA-1041	Hebra de antisentido de 27meros	AGACAUUAUCAUUAAGACACCUAAA	673
SNCA-1042	Hebra de antisentido de 27meros	UAGACUGUAUCAUUAAGACACCUAA	674
SNCA-1043	Hebra de antisentido de 27meros	UUAGAUAGUAUCAUUAAGACACCUA	675
SNCA-1044	Hebra de antisentido de	CUUAGUCAGUAUCAUUAAGACACCU	676

	27meros		
SNCA-1045	Hebra de antisentido de 27meros	UCUUAUACAGUAUCAUUAAGACACC	677
SNCA-1046	Hebra de antisentido de 27meros	UUCUUUGACAGUAUCAUUAAGACAC	678
SNCA-1047	Hebra de antisentido de 27meros	AUUCUUAGACAGUAUCAUUAAGACA	679
SNCA-1048	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUCUUAGACAGUAUCAUUAAGAC	680
SNCA-1049	Hebra de antisentido de 27meros	UUAUUUUUAGACAGUAUCAUUAAGA	681
SNCA-1050	Hebra de antisentido de 27meros	AUUAUUCUUAGACAGUAUCAUUAAG	682
SNCA-1051	Hebra de antisentido de 27meros	CAUUAUUCUUAGACAGUAUCAUAAAA	683
SNCA-1052	Hebra de antisentido de 27meros	UCAUUUUUCUUAGACAGUAUCAUAAA	684
SNCA-1053	Hebra de antisentido de 27meros	GUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCAUAA	685
SNCA-1054	Hebra de antisentido de 27meros	CGUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCAUA	686
SNCA-1055	Hebra de antisentido de 27meros	ACGUCUUUAUUCUUAGACAGUAUCAU	687
SNCA-1056	Hebra de antisentido de 27meros	UACGUUAUUUAUUCUUAGACAGUAUCAU	688
SNCA-1057	Hebra de antisentido de 27meros	AUACGUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCA	689
SNCA-1058	Hebra de antisentido de 27meros	AAUACUUCAUUAUUCUUAGACAGUAUC	690

SNCA-1078	Hebra de antisentido de 27meros	UAUAUUUUAACAAUUUCACAAUACGU	691
SNCA-1079	Hebra de antisentido de 27meros	AUAUAUAUUAACAAUUUCACAAUACG	692
SNCA-1080	Hebra de antisentido de 27meros	UAUAUUUAUUAACAAUUUCACAAUAC	693
SNCA-1086	Hebra de antisentido de 27meros	AAGUAUUAUAUAUUAACAAUUUCA	694
SNCA-1087	Hebra de antisentido de 27meros	UAAGUUUUAUAUAUUAACAAUUUC	695
SNCA-1088	Hebra de antisentido de 27meros	UUAAGUAUUAUAUAUUAACAAUUU	696
SNCA-1089	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAAUUAUUAUAUAUUAACAAUU	697
SNCA-1090	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUAUGUAUUAUAUAUUAACAAU	698
SNCA-1091	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUUUAGUAUUAUAUAUUAACAAA	699
SNCA-1092	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUUUAAGUAUUAUAUAUUAACAA	700
SNCA-1093	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUUUAAGUAUUAUAUAUUAACA	701
SNCA-1116	Hebra de antisentido de 27meros	AGGUGUAUAGUUUCAUGCUCACAUUU	702
SNCA-1117	Hebra de antisentido de 27meros	UAGGUUCAUAGUUUCAUGCUCACAUU	703
SNCA-1119	Hebra de antisentido de 27meros	UAUAGUUGCAUAGUUUCAUGCUCACAU	704
SNCA-1120	Hebra de	UUAUAUGUGCAUAGUUUCAUGCUCACA	705

	antisentido de 27meros		
SNCA-1121	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAUUGGUGCAUAGUUUCAUGCUCAC	706
SNCA-1122	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGCUC	707
SNCA-1123	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUUUAGGUGCAUAGUUUCAUGCUC	708
SNCA-1124	Hebra de antisentido de 27meros	GUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGCU	709
SNCA-1125	Hebra de antisentido de 27meros	AGUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGC	710
SNCA-1126	Hebra de antisentido de 27meros	UAGUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCAUG	711
SNCA-1127	Hebra de antisentido de 27meros	UUAGUUUUUAUAGGUGCAUAGUUUCAU	712
SNCA-1128	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAGUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCA	713
SNCA-1129	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUAUUUUUAUAGGUGCAUAGUUUC	714
SNCA-1130	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUUUGUAUUUAUAGGUGCAUAGUUU	715
SNCA-1131	Hebra de antisentido de 27meros	AUAUUUAGUAUUUAUAGGUGCAUAGUU	716
SNCA-1132	Hebra de antisentido de 27meros	CAUAUUUAGUAUUUAUAGGUGCAUAGU	717
SNCA-1133	Hebra de antisentido de 27meros	UCAUAUUUAGUAUUUAUAGGUGCAUAG	718
SNCA-1194	Hebra de antisentido de	UAAUUUUCACCAUUUAUAUACAAACAC	719

	27meros		
SNCA-1195	Hebra de antisentido de 27meros	UUAAUUCUCACCAUUUUAUUAACAAACA	720
SNCA-1196	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAAUUCUCACCAUUUUAUUAACAAAC	721
SNCA-1197	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUAAUUCUCACCAUUUUAUUAACAAA	722
SNCA-1198	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUUUAUUCUCACCAUUUUAUUAACAA	723
SNCA-1199	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUUAAUUCUCACCAUUUUAUUAACA	724
SNCA-1200	Hebra de antisentido de 27meros	UUAUUUUAAUUCUCACCAUUUUAUUAAC	725
SNCA-1201	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAUUUUAAUUCUCACCAUUUUAUUA	726
SNCA-1202	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUAAUUUUAAUUCUCACCAUUUUAU	727
SNCA-1203	Hebra de antisentido de 27meros	GUUUUUUUUUAAUUCUCACCAUUUUA	728
SNCA-1204	Hebra de antisentido de 27meros	CGUUUUUUUUAAUUCUCACCAUUUAU	729
SNCA-1205	Hebra de antisentido de 27meros	ACGUUUUUUUUUAAUUCUCACCAUUUA	730
SNCA-1206	Hebra de antisentido de 27meros	AACGUUUUUUUUUAAUUCUCACCAUUU	731
SNCA-1207	Hebra de antisentido de 27meros	UAACGUUUUUUUUUAAUUCUCACCAUU	732
SNCA-1208	Hebra de antisentido de 27meros	AUAACUUUUUUUUUUAAUUCUCACCAU	733

SNCA-1250	Hebra de antisentido de 27meros	UUAAAUUGAGAUGGGAUAAAAUAAAA	734
SNCA-1252	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUAUAGUGAGAUGGGAUAAAAUAA	735
SNCA-1253	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUUAAGUGAGAUGGGAUAAAAUA	736
SNCA-1254	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAAU	737
SNCA-1255	Hebra de antisentido de 27meros	UAUUUAAGUGAGAUGGGAUAAAA	738
SNCA-1256	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUUUUAAGUGAGAUGGGAUAAAA	739
SNCA-1257	Hebra de antisentido de 27meros	UUUAUUUAAGUGAGAUGGGAUAAA	740
SNCA-1258	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUUAUUAAAGUGAGAUGGGAUAA	741
SNCA-1259	Hebra de antisentido de 27meros	UUUUUUUAUUAAAGUGAGAUGGGUA	742
SNCA-1260	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUUUAUUAAAGUGAGAUGGGAU	743
SNCA-1261	Hebra de antisentido de 27meros	GAUUUUUAUUAAAGUGAGAUGGGA	744
SNCA-1262	Hebra de antisentido de 27meros	UGAUUUUUUAUUAAAGUGAGAUGGG	745
SNCA-1263	Hebra de antisentido de 27meros	AUGAUUUUUUAUUAAAGUGAGAUGG	746
SNCA-1264	Hebra de antisentido de 27meros	CAUGAUUUUUUAUUAAAGUGAGAUG	747
SNCA-1265	Hebra de	GCAUGUUUUUUUAUUAAAGUGAGAU	748

	antisentido de 27meros		
SNCA-1266	Hebra de antisentido de 27meros	AGCAUUAUUUUUAUUAUAAAAGUGAGA	749
SNCA-1267	Hebra de antisentido de 27meros	AAGCAUGAUUUUAUUAUAAAGUGAG	750
SNCA-1351	Hebra de antisentido de 27meros	UUCUAUAAUCCUCCUUCUCAA AUGG	751
SNCA-1365	Hebra de antisentido de 27meros	AUUUUUUCUACCUCUUCUAAAAUCCU	752
SNCA-1372	Hebra de antisentido de 27meros	AUGUUUCAUUUUCUCUACCUCUUCUAA	753
SNCA-1373	Hebra de antisentido de 27meros	AAUGUCCAUUUUCUCUACCUCUUCUA	754
SNCA-1374	Hebra de antisentido de 27meros	UAAUGUCCAUUUUCUCUACCUCUUCU	755
SNCA-1375	Hebra de antisentido de 27meros	UUAAUUUCCAUUUUCUCUACCUCUUC	756
SNCA-1376	Hebra de antisentido de 27meros	GUUAAUGUCCAUUUUCUCUACCUCUU	757
SNCA-1377	Hebra de antisentido de 27meros	GGUUAUUGUCCAUUUUCUCUACCUCU	758
SNCA-1379	Hebra de antisentido de 27meros	AGGGUUA AUGUCCAUUUUCUCUACCU	759
SNCA-1380	Hebra de antisentido de 27meros	UAGGGUUA AUGUCCAUUUUCUCUACC	760
SNCA-1381	Hebra de antisentido de 27meros	GUAGGUUUA AUGUCCAUUUUCUCUAC	761
SNCA-1382	Hebra de antisentido de	UGUAGUGUUA AUGUCCAUUUUCUCUA	762

	27meros		
SNCA-1383	Hebra de antisentido de 27meros	GUGUAUGGUUAAUGUCCAUIUUUCUCU	763
SNCA-1384	Hebra de antisentido de 27meros	AGUGUUGGGUUAUGUCCAUIUUUCUC	764
SNCA-1385	Hebra de antisentido de 27meros	GAGUGUAGGGUUAUGUCCAUIUUUCU	765
SNCA-1388	Hebra de antisentido de 27meros	UCCGAUUGUAGGGUUAUGUCCAUIUU	766
SNCA-1428	Hebra de antisentido de 27meros	CAUACUAAAACACACUUCUGGCAGUGU	767
SNCA-1429	Hebra de antisentido de 27meros	GCAUAUCAAAACACACUUCUGGCAGUG	768
SNCA-259	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmArUrGrArArGrGrArCmUrUmUrCrArArArGrCCA	769
SNCA-260	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmUrGrArArArGrGrArCrUmUrUmCrArArArGrCrCAA	770
SNCA-261	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmGrArArArGrGrArCrUrUmUrCmArArArGrArCrCrAAG	771
SNCA-262	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmArArArGrGrArCrUrUrUmCrAmArArGrGrArCrArAGG	772
SNCA-263	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmArArGrGrArCrUrUrUrCmArAmArGrGrCrArArGGA	773
SNCA-264	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmArGrGrArCrUrUrUrCrAmArAmGrGrCrCrArArGrGAG	774
SNCA-285	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrAmGrGrGrArGrUrUrGrUrGmGrCmUrGrCrUrArCrUrGA G	775
SNCA-288	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrGmArGrUrUrGrUrGrGrCrUmGrCmUrGrCrUrArArGrAA A	776
SNCA-289	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrAmGrUrUrGrUrGrGrCrUrGmCrUmGrCrUrGrArGrArAA A	777
SNCA-290	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmUrUrGrUrGrGrCrUrGrCmUrGmCrUrGrArArArAA C	778
SNCA-292	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmGrUrGrGrCrUrGrCrUrGmCrUmGrArGrArArArCC A	779
SNCA-293	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrGrGrCrUrGrCrUrGrCmUrGmArGrArArArCrCA A	780

SNCA-294	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrGrCrUrGrCrUrGrCrUmGrAmGrArArArCrCrAAA	781
SNCA-295	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmGrCrUrGrCrUrGrCrUrGmArGmArArArArCrArAAC	782
SNCA-296	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmCrUrGrCrUrGrCrUrGrAmGrAmArArArCrArArACA	783
SNCA-297	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrCmUrGrCrUrGrCrUrGrArGmArAmArArCrArArCAG	784
SNCA-407	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArAmCrArGrUrGrGrCrUrGrAmGrAmArGrArCrArArAGA	785
SNCA-408	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArCmArGrUrGrGrCrUrGrArGmArAmGrArCrArArGAG	786
SNCA-409	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrAmGrUrGrGrCrUrGrArGrAmArGmArCrCrArArGrAGC	787
SNCA-410	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmUrGrGrCrUrGrArGrArAmGrAmCrCrArArGrArGCA	788
SNCA-411	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrGrCrUrGrArGrArArGmArCmCrArArArArGrCAA	789
SNCA-412	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmGrCrUrGrArGrArArGrAmCrCmArArArGrArGrCrAAG	790
SNCA-413	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmCrUrGrArGrArArGrArCmCrAmArArGrArArCrArAGT	791
SNCA-414	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrCmUrGrArGrArArGrArCrCmArAmArGrArGrArArGTG	792
SNCA-415	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrUmGrArGrArArGrArCrCrAmArAmGrArGrCrArArUGA	793
SNCA-416	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmArGrArArGrArCrCrArAmArGmArGrCrArArGrUrGAC	794
SNCA-417	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmGrArArGrArCrCrArArAmGrAmGrCrArArUrGrACA	795
SNCA-418	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmArArGrArCrCrArArArGmArGmCrArArGrArGrCAA	796
SNCA-419	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArGrArCrCrArArArGrAmGrCmArArGrUrArArCrAAA	797
SNCA-420	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmGrArCrCrArArArGrArGmCrAmArGrUrGrArCrArAAT	798
SNCA-421	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmArCrCrArArArGrArGrCmArAmGrUrGrArArArATG	799
SNCA-422	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmCrCrArArArGrArGrCrAmArGmUrGrArCrArArUGT	800
SNCA-423	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArCmCrArArArGrArGrCrArAmGrUmGrArCrArArUrGTT	801
SNCA-424	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrCmArArArGrArGrCrArArGmUrGmArCrArArUrGrUTG	802

	25meros modificada		
SNCA-425	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmArArGrArGrCrArArGrUmGrAmCrArArArGrUrUGG	803
SNCA-426	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArAmArGrArGrCrArArGrUrGmArCmArArArUrArUrGGA	804
SNCA-427	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmGrArGrCrArArGrUrGrAmCrAmArArUrGrArUrGrGAG	805
SNCA-428	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmArGrCrArArGrUrGrArCmArAmArUrGrUrArGrGrAGG	806
SNCA-429	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmGrCrArArGrUrGrArCrAmArAmUrGrUrUrArGrArGGA	807
SNCA-430	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmCrArArGrUrGrArCrArAmArUmGrUrUrGrArArGrGAG	808
SNCA-431	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrCmArArGrUrGrArCrArArAmUrGmUrUrGrGrArGrGrAG C	809
SNCA-432	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrAmArGrUrGrArCrArArArUmGrUmUrGrGrArArGrArGCA	810
SNCA-433	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArAmGrUrGrArCrArArArUrGmUrUmGrGrArGrArArGrCAG	811
SNCA-434	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrGrArCrArArArUrGrUmUrGmGrArGrGrArGrCrAGT	812
SNCA-435	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrArCrArArArUrGrUrUmGrGmArGrGrArArCrArGTG	813
SNCA-436	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmArCrArArArUrGrUrUrGmGrAmGrGrArGrArArGrUG G	814
SNCA-437	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmCrArArArUrGrUrUrGrGmArGmGrArGrCrArGrUrGG T	815
SNCA-725	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmCrArArGrUrGrCrUrCrAmGrUmUrCrCrArArUrGrUG C	816
SNCA-726	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArCmArArGrUrGrCrUrCrArGmUrUmCrCrArArArGrUrGCC	817
SNCA-727	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrAmArGrUrGrCrUrCrArGrUmUrCmCrArArUrArUrGrCCC	818
SNCA-728	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArAmGrUrGrCrUrCrArGrUrUmCrCmArArUrGrArGrCrCCA	819
SNCA-729	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrGrCrUrCrArGrUrUrCmCrAmArUrGrUrArCrCrCAG	820
SNCA-730	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrCrUrCrArGrUrUrCrCmArAmUrGrUrGrArCrCrAGT	821
SNCA-731	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmCrUrCrArGrUrUrCrCrAmArUmGrUrGrCrArCrArGTC	822
SNCA-732	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrCmUrCrArGrUrUrCrCrArAmUrGmUrGrCrCrArArGrUCA	823

SNCA-733	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrUmCrArGrUrUrCrCrArArUmGrUmGrCrCrArGrUrCAT	824
SNCA-734	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrCmArGrUrUrCrCrArArUrGmUrGmCrCrCrArArUrCrATG	825
SNCA-735	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmGrUrUrCrCrArArUrGrUmGrCmCrCrArGrArCrArUGA	826
SNCA-736	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmUrUrCrCrArArUrGrUrGmCrCmCrArGrUrArArUrGAC	827
SNCA-737	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmUrCrCrArArUrGrUrGrCmCrCmArGrUrCrArUrGrACA	828
SNCA-738	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmCrCrArArUrGrUrGrCrCmCrAmGrUrCrArArGrArCAT	829
SNCA-739	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmCrArArUrGrUrGrCrCrCmArGmUrCrArUrArArCrATT	830
SNCA-740	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrCmArArUrGrUrGrCrCrCrAmGrUmCrArUrGrArCrArUTT	831
SNCA-741	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmArUrGrUrGrCrCrCrArGmUrCmArUrGrArArArUrUTC	832
SNCA-742	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArAmUrGrUrGrCrCrCrArGrUmCrAmUrGrArCrArUrUrUCT	833
SNCA-790	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrCrUrUrCrCrArUrCrAmGrCmArGrUrGrArUrUrGAA	834
SNCA-791	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmCrUrUrCrCrArUrCrArGmCrAmGrUrGrArArUrGrAAG	835
SNCA-792	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrCmUrUrCrCrArUrCrArGrCmArGmUrGrArUrArGrArAGT	836
SNCA-938	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmArCrArCrUrArArGrUmGrAmCrUrArCrArArCrUTA	837
SNCA-939	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmCrArCrCrUrArArGrUrGmArCmUrArCrCrArCrUrUAT	838
SNCA-940	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArCmArCrCrUrArArGrUrGrAmCrUmArCrCrArArUrUrATT	839
SNCA-941	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrAmCrCrUrArArGrUrGrArCmUrAmCrCrArCrArUrUrUTT	840
SNCA-942	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArCmCrUrArArGrUrGrArCrUmArCmCrArCrUrArArUrUTC	841
SNCA-943	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrCmUrArArGrUrGrArCrUrAmCrCmArCrUrUrArUrUrUCT	842
SNCA-944	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrUmArArGrUrGrArCrUrArCmCrAmCrUrUrArArUrUrCTA	843
SNCA-945	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmArGrUrGrArCrUrArCrCmArCmUrUrArUrArUrCrUAA	844
SNCA-946	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmGrUrGrArCrUrArCrCrAmCrUmUrArUrUrArCrUrAAA	845

	25meros modificada		
SNCA-947	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrGrArCrUrArCrCrArCmUrUmArUrUrUrArArAAT	846
SNCA-948	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrArCrUrArCrCrArCrUmUrAmUrUrUrCrArArATC	847
SNCA-949	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmArCrUrArCrCrArCrUrUmArUmUrUrCrUrArArUCC	848
SNCA-950	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmCrUrArCrCrArCrUrUrAmUrUmUrCrUrArArUrCCT	849
SNCA-951	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArCmUrArCrCrArCrUrUrArUmUrUmCrUrArArUrCrCTC	850
SNCA-952	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmArCrCrArCrUrUrArUrUmUrCmUrArArArArCrUCA	851
SNCA-953	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmCrCrArCrUrUrArUrUrUmCrUmArArArUrArCrCAC	852
SNCA-954	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArCmCrArCrUrUrArUrUrCmUrAmArArUrCrArUrCrACT	853
SNCA-1081	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrGrArArArUrUrUrGrUmUrAmArUrArUrArUrUAA	854
SNCA-1082	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrArArArUrUrUrGrUrUmArAmUrArUrArArUrAAT	855
SNCA-1083	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmArArArUrUrUrGrUrUrAmArUmArUrArUrArArATA	856
SNCA-1084	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmArArUrUrUrGrUrUrArAmUrAmUrArUrArArArUAC	857
SNCA-1085	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmArUrUrUrGrUrUrArArUmArUmArUrArUrArUrACT	858
SNCA-1188	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmUrGrUrGrUrUrUrGrUrAmUrAmUrArArArGrGrUGA	859
SNCA-1189	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrUmGrUrGrUrUrUrGrUrArUmArUmArArArUrArGrUrGAG	860
SNCA-1190	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrGrUrUrUrGrUrArUrAmUrAmArArUrGrArUrGrAGA	861
SNCA-1191	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrUrUrUrGrUrArUrArUmArAmArUrGrGrArGrGAA	862
SNCA-1192	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmUrUrUrGrUrArUrArUrAmArAmUrGrGrUrArArGrAAT	863
SNCA-1193	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmUrUrGrUrArUrArUrArAmArUmGrGrUrGrArGrATT	864
SNCA-225	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrGrUrGrUrArArArGrGmArAmUrUrCrArArUrArGCC	865
SNCA-226	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmGrUrGrUrArArArGrGrAmArUmUrCrArUrArArGrCCA	866

SNCA-227	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmUrGrUrArArGrGrArAmUrUmCrArUrUrArGrCrCAT	867
SNCA-228	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmGrUrArArGrGrArArUmUrCmArUrUrArArCrCrATG	868
SNCA-229	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmUrArArGrGrArArUrUmCrAmUrUrArGrArCrArUGG	869
SNCA-230	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmArArGrGrArArUrUrCmArUmUrArGrCrArArUrGGA	870
SNCA-231	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmArArGrGrArArUrUrCrAmUrUmArGrCrCrArUrGrGAT	871
SNCA-232	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmArGrGrArArUrUrCrArUmUrAmGrCrCrArArGrGrATG	872
SNCA-233	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmGrGrArArUrUrCrArUrUmArGmCrCrArUrArGrArUGT	873
SNCA-234	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmGrArArUrUrCrArUrUrAmGrCmCrArUrGrArArUrGTA	874
SNCA-235	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmArArUrUrCrArUrUrArGmCrCmArUrGrGrArUrGrUAT	875
SNCA-236	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrAmArUrUrCrArUrUrArGrCmCrAmUrGrGrArArGrUrATT	876
SNCA-237	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmUrUrCrArUrUrArGrCrCmArUmGrGrArUrArUrArUTC	877
SNCA-238	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmUrCrArUrUrArGrCrCrAmUrGmGrArUrGrArArUrUCA	878
SNCA-239	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmCrArUrUrArGrCrCrArUmGrGmArUrGrUrArUrUrCAT	879
SNCA-240	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmArUrUrArGrCrCrArUrGmGrAmUrGrUrArArUrCrATG	880
SNCA-241	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmUrUrArGrCrCrArUrGrGmArUmGrUrArUrArCrArUGA	881
SNCA-242	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmUrArGrCrCrArUrGrGrAmUrGmUrArUrUrArArUrGAA	882
SNCA-243	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmArGrCrCrArUrGrGrArUmGrUmArUrUrCrArUrGrAAA	883
SNCA-244	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmGrCrCrArUrGrGrArUrGmUrAmUrUrCrArArGrArAAG	884
SNCA-245	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArGmCrCrArUrGrGrArUrGrUmArUmUrCrArUrArArArAGG	885
SNCA-246	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrCmCrArUrGrGrArUrGrUrAmUrUmCrArUrGrArArArGGA	886
SNCA-247	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrCmArUrGrGrArUrGrUrArUmUrCmArUrGrArArArGrGAC	887
SNCA-248	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmUrGrGrArUrGrUrArUrUmCrAmUrGrArArArGrGrACT	888

	25meros modificada		
SNCA-249	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmGrGrArUrGrUrArUrUrCmArUmGrArArArGrArCTT	889
SNCA-250	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmGrArUrGrUrArUrUrCrAmUrGmArArGrArArCrUTT	890
SNCA-251	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmArUrGrUrArUrUrCrArUmGrAmArArGrGrArCrUrUTC	891
SNCA-252	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrAmUrGrUrArUrUrCrArUrGmArAmArGrGrArArUrUrUCA	892
SNCA-253	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArUmGrUrArUrUrCrArUrGrAmArAmGrGrArCrArUrUrCAA	893
SNCA-254	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmUrArUrUrCrArUrGrArAmArGmGrArCrUrArUrCrAAA	894
SNCA-256	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmUrUrCrArUrGrArArArGmGrAmCrUrUrUrArArArAGG	895
SNCA-330	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArGrCrArGrCrArGrGrAmArAmGrArCrArArArArGAG	896
SNCA-335	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmCrArGrGrArArArGrArCmArAmArArGrArArGrUGT	897
SNCA-337	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrAmGrGrArArArGrArCrArAmArAmGrArGrGrArUrGrUTC	898
SNCA-341	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmArGrArCrArArArArGrAmGrGmGrUrGrUrArCrUrCTA	899
SNCA-342	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmGrArCrArArArArGrArGmGrGmUrGrUrUrArUrCrUAT	900
SNCA-344	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmCrArArArArGrArGrGrGmUrGmUrUrCrUrArUrArUGT	901
SNCA-345	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArCmArArArArGrArGrGrGrUmGrUmUrCrUrCrArArUrGTA	902
SNCA-351	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmGrGrGrUrGrUrUrCrUrCmUrAmUrGrUrArArGrCrUC C	903
SNCA-353	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmGrUrGrUrUrCrUrCrUrAmUrGmUrArGrGrArUrCrCA A	904
SNCA-355	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmGrUrUrCrUrCrUrArUrGmUrAmGrGrCrUrArCrArAAA	905
SNCA-638	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmArArGrGrGrUrArUrCrAmArGmArCrUrArArGrArACC	906
SNCA-641	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmGrGrUrArUrCrArArGrAmCrUmArCrGrArArCrCrUGA	907
SNCA-642	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmGrUrArUrCrArArGrArCmUrAmCrGrArArArCrUrGAA	908
SNCA-647	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrCmArArGrArCrUrArCrGrAmArCmCrUrGrArArGrCrCTA	909

SNCA-648	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmArGrArCrUrArCrGrArAmCrCmUrGrArArArCrCrUAA	910
SNCA-650	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmArCrUrArCrGrArArCrCmUrGmArArGrCrArUrArAGA	911
SNCA-652	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArCmUrArCrGrArArCrCrUrGmArAmGrCrCrUrArArGrAAA	912
SNCA-653	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmArCrGrArArCrCrUrGrAmArGmCrCrUrArArGrArAAT	913
SNCA-654	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmCrGrArArCrCrUrGrArAmGrCmCrUrArArArArArATA	914
SNCA-656	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrGmArArCrCrUrGrArArGrCmCrUmArArGrArArArUrATC	915
SNCA-657	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmGrAmArCrCrUrGrArArGrCrCmUrAmArGrArArArUrArUCT	916
SNCA-659	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArCmCrUrGrArArGrCrCrUrAmArGmArArArUrArUrCrUTT	917
SNCA-660	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrCmUrGrArArGrCrCrUrArAmGrAmArArUrArArCrUrUTG	918
SNCA-661	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrUmGrArArGrCrCrUrArArGmArAmArUrArUrArUrUrUGC	919
SNCA-662	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmArArGrCrCrUrArArGrAmArAmUrArUrCrArUrUrGCT	920
SNCA-663	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmArGrCrCrUrArArGrArAmArUmArUrCrUrArUrGrCTC	921
SNCA-668	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrUmArArGrArArArUrArUrCmUrUmUrGrCrUrArCrCrAGT	922
SNCA-669	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmArGrArArArUrArUrCrUmUrUmGrCrUrCrArCrArGTT	923
SNCA-672	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArArUrArUrCrUrUrUrGmCrUmCrCrCrArArUrUrUCT	924
SNCA-675	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmArUrCrUrUrUrGrCrUrCmCrCmArGrUrUrArCrUrUGA	925
SNCA-676	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrAmUrCrUrUrUrGrCrUrCrCmCrAmGrUrUrArUrUrGAG	926
SNCA-689	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmUrUrUrCrUrUrGrArGrAmUrCmUrGrCrUrArArCrAGA	927
SNCA-724	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmArCrArArGrUrGrCrUrCmArGmUrUrCrCrArArUrGTG	928
SNCA-744	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmUrGrCrCrCrArGrUrCrAmUrGmArCrArUrArUrCrUCA	929
SNCA-745	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrCrCrCrArGrUrCrArUmGrAmCrArUrUrArCrUrCAA	930
SNCA-746	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmCrCrCrArGrUrCrArUrGmArCmArUrUrArUrCrAAA	931

	25meros modificada		
SNCA-751	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmUrCrArUrGrArCrArUrUmUrCmUrCrArArArGrUrUTT	932
SNCA-752	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmCrArUrGrArCrArUrUrUmCrUmCrArArArArUrUTT	933
SNCA-753	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrCmArUrGrArCrArUrUrUrCmUrCmArArArGrArUrUTA	934
SNCA-754	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmUrGrArCrArUrUrUrCmCrAmArArGrUrArUrUAC	935
SNCA-755	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmGrArCrArUrUrUrCmArAmArGrUrUrArUrACA	936
SNCA-756	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmArCrArUrUrUrCmArAmGrUrUrUrArUrArCAG	937
SNCA-757	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmCrArUrUrUrCmArAmArGmUrUrUrArArCrAGT	938
SNCA-758	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArCmArUrUrUrCmArArAmGrUmUrUrUrArCrArGTG	939
SNCA-759	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrAmUrUrUrCmArArArGmUrUmUrUrArArArGrUGT	940
SNCA-760	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmUrUrCmArArArGrUmUrUmUrUrArCrArGrUGTA	941
SNCA-761	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrCmArArArGrUrUmUrUmUrArCrArArUrGrUAT	942
SNCA-762	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmCrUrCmArArGrUrUrUmUrUmArCrArGrArGrUrATC	943
SNCA-789	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmGrUrCmArUrCmArGrUrCmArGmCrArGrUrArArUrUGA	944
SNCA-795	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmCrArUrCmArGrCrArGrUmGrAmUrUrGrArArGrUrATC	945
SNCA-796	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrCmArUrCmArGrCrArGrUrGmArUmUrGrArArArUrUCT	946
SNCA-797	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmUrCmArGrCrArGrUrGrAmUrUmGrArArGrArArUrCTG	947
SNCA-798	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmCrArGrCrArGrUrGrArUmUrGmArArGrUrArUrCrUGT	948
SNCA-799	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrCmArGrCrArGrUrGrArUrUmGrAmArGrUrArArCrUrGTA	949
SNCA-800	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmGrCrArGrUrGrArUrUrGmArAmGrUrArUrArUrGrUAC	950
SNCA-801	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmCrArGrUrGrArUrUrGrAmArGmUrArUrCrArGrUrACC	951
SNCA-802	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrCmArGrUrGrArUrUrGrArAmGrUmArUrCrUrArUrArCCT	952

SNCA-803	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrAmGrUrGrArUrUrGrArArGmUrAmUrCrUrGrArArCrCTG	953
SNCA-804	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmUrGrArUrUrGrArArGrUmArUmCrUrGrUrArCrCrUG C	954
SNCA-805	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrArUrUrGrArArGrUrAmUrCmUrGrUrArArCrUrGCC	955
SNCA-809	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmGrArArGrUrArUrCrUrGmUrAmCrCrUrGrArCrCrCCA	956
SNCA-839	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmUrUrCrGrGrUrGrCrUrUmCrCmCrUrUrUrArArCrUG A	957
SNCA-844	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmGrGmUrGrCrUrUrCrCrCrUrUmUrCmArCrUrGrArArGrUG A	958
SNCA-845	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmGrCrUrUrCrCrCrUrUrUmCrAmCrUrGrArArGrUrGA A	959
SNCA-846	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmCrUrUrCrCrCrUrUrUrCmArCmUrGrArArArUrGrAAT	960
SNCA-847	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrCmUrUrCrCrCrUrUrUrCrAmCrUmGrArArGrArGrATA	961
SNCA-848	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrUmUrCrCrCrUrUrUrCrArCmUrGmArArGrUrArArArUAC	962
SNCA-849	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrUmCrCrCrUrUrUrCrArCrUmGrAmArGrUrGrArArUrACA	963
SNCA-850	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmCrCrUrUrUrCrArCrUrGmArAmGrUrGrArArUrArCAT	964
SNCA-851	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrCmCrUrUrUrCrArCrUrGrAmArGmUrGrArArArArCrATG	965
SNCA-852	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrCmUrUrUrCrArCrUrGrArAmGrUmGrArArUrArCrArUGG	966
SNCA-853	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrUmUrUrCrArCrUrGrArArGmUrGmArArUrArArArUrGGT	967
SNCA-854	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrUmUrCrArCrUrGrArArGrUmGrAmArUrArCrArUrGrGTA	968
SNCA-855	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmCrArCrUrGrArArGrUrGmArAmUrArCrArArGrGrUAG	969
SNCA-856	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmArCrUrGrArArGrUrGrAmArUmArCrArUrArGrUrAGC	970
SNCA-857	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmCrUrGrArArGrUrGrArAmUrAmCrArUrGrArUrArGCA	971
SNCA-858	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArCmUrGrArArGrUrGrArArUmArCmArUrGrGrArArGrCAG	972
SNCA-859	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmGrArArGrUrGrArArUrAmCrAmUrGrGrUrArGrCrAGG	973
SNCA-860	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmArArGrUrGrArArUrArCmArUmGrGrUrArArCrArGGG	974

	25meros modificada		
SNCA-861	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmArGrUrGrArArUrArCrAmUrGmGrUrArGrArArGrGGT	975
SNCA-863	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrGrArArUrArCrArUrGmGrUmArGrCrArArGrGrUCT	976
SNCA-864	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmGrArArUrArCrArUrGrGmUrAmGrCrArGrArGrUrCTT	977
SNCA-865	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmArArUrArCrArUrGrGrUmArGmCrArGrGrArUrCrUTT	978
SNCA-867	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmUrArCrArUrGrGrUrArGmCrAmGrGrGrUrArUrUrUGT	979
SNCA-868	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmArCrArUrGrGrUrArGrCmArGmGrGrUrCrArUrUrGTG	980
SNCA-875	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmArGrCrArGrGrUrCrUmUrUmGrUrGrUrArCrUrGT G	981
SNCA-881	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmGrUrCrUrUrUrGrUrGrUmGrCmUrGrUrGrArArUrUT T	982
SNCA-883	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmCrUrUrUrGrUrGrUrGrCmUrGmUrGrGrArArUrUrUG T	983
SNCA-889	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrUrGrCrUrGrUrGrGrAmUrUmUrUrGrUrArGrCrUT C	984
SNCA-890	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmUrGrCrUrGrUrGrGrArUmUrUmUrGrUrGrArCrUrUC A	985
SNCA-891	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmGrCrUrGrUrGrGrArUrUmUrUmGrUrGrGrArUrUrCA A	986
SNCA-892	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmCrUrGrUrGrGrArUrUrUmUrGmUrGrGrCrArUrCrAA T	987
SNCA-893	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrCmUrGrUrGrGrArUrUrUrUmGrUmGrGrCrUrArCrArAT C	988
SNCA-894	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrUmGrUrGrGrArUrUrUrUmUrGmGrCrUrUrArArArUC T	989
SNCA-895	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmUrGrGrArUrUrUrGrUmGrGmCrUrUrCrArArUrCT A	990
SNCA-897	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmGrArUrUrUrGrUrGrGmCrUmUrCrArArArCrUrAC G	991
SNCA-898	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmArUrUrUrUrGrUrGrGrCmUrUmCrArArUrArArCG A	992
SNCA-900	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArUmUrUrUrGrUrGrGrCrUrUmCrAmArUrCrUrArCrGrATG	993
SNCA-901	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrUrGrUrGrGrCrUrUrCmArAmUrCrUrArArGrArUGT	994
SNCA-956	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmCrUrUrArUrUrCrUrAmArAmUrCrCrUrArArCrUAT	995

SNCA-957	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArCmUrUrArUrUrCrUrArAmArUmCrCrUrCrArCrUrATT	996
SNCA-958	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmUrArUrUrCrUrArArAmUrCmCrUrCrArArUrArUTT	997
SNCA-959	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrUmArUrUrCrUrArArArUmCrCmUrCrArCrArUrUTT	998
SNCA-961	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmUrUrCrUrArArArUrCrCmUrCmArCrUrArArUrUTT	999
SNCA-962	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrCrUrArArArUrCrCrUmCrAmCrUrArUrArUrUTT	1000
SNCA-963	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmCrUrArArArUrCrCrUrCmArCmUrArUrUrArUrUTG	1001
SNCA-964	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmUrArArArUrCrCrUrCrAmCrUmArUrUrArUrUrUGT	1002
SNCA-965	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrUmArArArUrCrCrUrCrArCmUrAmUrUrUrArUrUrGTT	1003
SNCA-966	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmArArUrCrCrUrCrArCrUmArUmUrUrUrArUrGrUTG	1004
SNCA-967	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmArUrCrCrUrCrArCrUrAmUrUmUrUrUrArGrUrUGC	1005
SNCA-968	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmUrCrCrUrCrArCrUrArUmUrUmUrUrUrArUrUrGCT	1006
SNCA-969	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmCrCrUrCrArCrUrArUrUmUrUmUrUrGrArUrGrCTG	1007
SNCA-970	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrCmCrUrCrArCrUrArUrUrUmUrUmUrUrGrUrArGrCrUGT	1008
SNCA-971	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrCmUrCrArCrUrArUrUrUmUrUmUrGrUrUrArCrUrGTT	1009
SNCA-972	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrUmCrArCrUrArUrUrUrUmUrUmGrUrUrGrArUrGrUTG	1010
SNCA-973	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrCmArCrUrArUrUrUrUmUrGmUrUrGrCrArGrUrUGT	1011
SNCA-974	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmCrUrArUrUrUrUrUmGrUmUrGrCrUrArUrUrGTT	1012
SNCA-975	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArCmUrArUrUrUrUrUrUmGrUmGrCrUrGrArUrGrUTC	1013
SNCA-976	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmArUrUrUrUrUrGrUmUrGmCrUrGrUrArGrUrUC A	1014
SNCA-977	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmUrUrUrUrUrGrUrUmGrCmUrGrUrUrArUrUrCA G	1015
SNCA-978	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmUrUrUrUrUrGrUrUrGmCrUmGrUrUrGrArUrCrAG A	1016
SNCA-979	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrUrUrUrGrUrUrGrCmUrGmUrUrGrUrArCrArGA	1017

	25meros modificada	A	
SNCA-980	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrUrUrUrGrUrUrGrCrUmGrUmUrGrUrUrArArGrAA G	1018
SNCA-981	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrUrUrGrUrUrGrCrUrGmUrUmGrUrUrCrArGrArAG T	1019
SNCA-982	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrUrGrUrUrGrCrUrGrUmUrGmUrUrCrArArArGrTT	1020
SNCA-983	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrGrUrUrGrCrUrGrUrUmGrUmUrCrArGrArArGrUT G	1021
SNCA-984	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmGrUrUrGrCrUrGrUrUrGmUrUmCrArGrArArGrUrUG T	1022
SNCA-985	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrUrGrCrUrGrUrUrGrUmUrCmArGrArArArUrUrGTT	1023
SNCA-986	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmUrGrCrUrGrUrUrGrUrUmCrAmGrArArGrArUrGrUT A	1024
SNCA-987	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmGrCrUrGrUrUrGrUrUrCmArGmArArGrUrArGrUrUA G	1025
SNCA-988	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmCrUrGrUrUrGrUrUrCrAmGrAmArGrUrUrArUrUrAGT	1026
SNCA-989	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrCmUrGrUrUrGrUrUrCrArGmArAmGrUrUrGrArUrArGT G	1027
SNCA-990	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrUmGrUrUrGrUrUrCrArGrAmArGmUrUrGrUrUrArArGrUG A	1028
SNCA-991	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmUrUrGrUrUrCrArGrArAmGrUmUrGrUrUrArGrUrGA T	1029
SNCA-992	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmUrGrUrUrCrArGrArArGmUrUmGrUrUrArArUrGrATT	1030
SNCA-993	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmGrUrUrCrArGrArArGrUmUrGmUrUrArGrArGrArUTT	1031
SNCA-994	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrUrCrArGrArArGrUrUmGrUmUrArGrUrArArUrUTG	1032
SNCA-995	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmUrCrArGrArArGrUrUrGmUrUmArGrUrGrArUrUrUG C	1033
SNCA-996	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmCrArGrArArGrUrUrGrUmUrAmGrUrGrArArUrUrGCT	1034
SNCA-997	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrCmArGrArArGrUrUrGrUrUmArGmUrGrArUrArUrGrCTA	1035
SNCA-998	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmGrArArGrUrUrGrUrUrAmGrUmGrArUrUrArGrCrUAT	1036
SNCA-999	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArGmArArGrUrUrGrUrUrArGmUrGmArUrUrUrArCrUrATC	1037
SNCA-1000	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArGrUrUrGrUrUrArGrUmGrAmUrUrUrGrArUrArUCA	1038

SNCA-1001	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmGrUrUrGrUrUrArGrUrGmArUmUrGrCrArArCAT	1039
SNCA-1002	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmUrUrGrUrUrArGrUrGrAmUrUmUrGrCrUrArUrCrATA	1040
SNCA-1003	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrUmUrGrUrUrArGrUrGrArUmUrUmGrCrUrArArCrAUAT	1041
SNCA-1004	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmGrUrUrArGrUrGrArUrUmUrGmCrUrArUrArUrATA	1042
SNCA-1005	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrUrArGrUrGrArUrUrUmGrCmUrArUrCrArUrAUAT	1043
SNCA-1028	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmArUrArArGrArUrUrUrUmUrAmGrGrUrGrArCrUrUTT	1044
SNCA-1029	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmUrArArGrArUrUrUrUmArGmGrUrGrUrArUrUrUTA	1045
SNCA-1030	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmArArGrArUrUrUrUrAmGrGmUrGrUrCrArUrUrUAA	1046
SNCA-1031	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrAmArGrArUrUrUrUrArGmGrUmGrUrCrUrArUrUAAT	1047
SNCA-1032	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmGrArUrUrUrUrArGrGmUrGmUrCrUrUrArUrArATG	1048
SNCA-1033	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmArUrUrUrUrArGrGrUmGrUmCrUrUrUrArArUGA	1049
SNCA-1034	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmUrUrUrUrArGrGrUrGmUrCmUrUrUrArArUrGAT	1050
SNCA-1035	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArUmUrUrUrUrArGrGrUrGrUmCrUmUrUrUrArArUrGrATA	1051
SNCA-1036	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrUrUrArGrGrUrGrUrCmUrUmUrUrArArArGrAUAC	1052
SNCA-1037	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrUrArGrGrUrGrUrCrUmUrUmUrArArUrArUrACT	1053
SNCA-1038	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrArGrGrUrGrUrCrUrUmUrUmArArUrGrArUrArCTG	1054
SNCA-1039	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmArGrGrUrGrUrCrUrUrUmUrAmArUrGrArArCrUGT	1055
SNCA-1040	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmGrGrUrGrUrCrUrUrUrUmArAmUrGrArUrArCrUrGTC	1056
SNCA-1041	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArGmGrUrGrUrCrUrUrUrAmArUmGrArUrArArUrGrUCT	1057
SNCA-1042	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmUrGrUrCrUrUrUrArAmUrGmArUrArCrArGrUrCTA	1058
SNCA-1043	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmGrUrCrUrUrUrArArUmGrAmUrArCrUrArUrCrUAA	1059
SNCA-1044	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmUrCrUrUrUrUrArArUrGmArUmArCrUrGrArCrUrAAG	1060

	25meros modificada		
SNCA-1045	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmCrUrUrUrArArUrGrAmUrAmCrUrGrUrArUrArAGA	1061
SNCA-1046	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrCmUrUrUrUrArArUrGrArUmArCmUrGrUrCrArArArGAA	1062
SNCA-1047	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrUmUrUrUrArArUrGrArUrAmCrUmGrUrCrUrArArGrAAT	1063
SNCA-1048	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrUmUrUrArArUrGrArUrArCmUrGmUrCrUrArArGrArATA	1064
SNCA-1049	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrArArUrGrArUrArCrUmGrUmCrUrArArArArUAA	1065
SNCA-1050	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmArArUrGrArUrArCrUrGmUrCmUrArArGrArArUrAAT	1066
SNCA-1051	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmArUrGrArUrArCrUrGrUmCrUmArArGrArArUrArATG	1067
SNCA-1052	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmUrGrArUrArCrUrGrUrCmUrAmArGrArArArArUGA	1068
SNCA-1053	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmGrArUrArCrUrGrUrCrUmArAmGrArArUrArArUrGAC	1069
SNCA-1054	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmArUrArCrUrGrUrCrUrAmArGmArArUrArArUrGrACG	1070
SNCA-1055	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmUrArCrUrGrUrCrUrArAmGrAmArUrArArArGrArCGT	1071
SNCA-1056	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArUmArCrUrGrUrCrUrArArGmArAmUrArArUrArArCrGTA	1072
SNCA-1057	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrAmCrUrGrUrCrUrArArGrAmArUmArArUrGrArCrGrUAT	1073
SNCA-1058	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArCmUrGrUrCrUrArArGrArAmUrAmArUrGrArArGrUrATT	1074
SNCA-1078	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmUrUrGrUrGrArArArUrUmUrGmUrUrArArArUrATA	1075
SNCA-1079	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmUrGrUrGrArArArUrUrUmGrUmUrArArUrArUrUAT	1076
SNCA-1080	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmGrUrGrArArArUrUrUrGmUrUmArArUrArArUrATA	1077
SNCA-1086	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmUrUrUrGrUrUrArArUrAmUrAmUrArUrArUrArCTT	1078
SNCA-1087	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmUrUrGrUrUrArArUrArUmArUmArUrArArArCrUTA	1079
SNCA-1088	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrGrUrUrArArUrArUrAmUrAmUrArArUrArCrUrUAA	1080
SNCA-1089	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmGrUrUrArArUrArUrArUmArUmArArUrArArUrUrAAA	1081

SNCA-1090	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrUrArArUrArUrArUrAmUrAmArUrArCrArUrArAAA	1082
SNCA-1091	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmUrArArUrArUrArUrArUmArAmUrArCrUrArArArAAA	1083
SNCA-1092	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmArArUrArUrArUrArUrAmArUmArCrUrUrArArArAAT	1084
SNCA-1093	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmArUrArUrArUrArUrArAmUrAmCrUrUrArArArATA	1085
SNCA-1116	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmGrUrGrArGrCrArUrGrAmArAmCrUrArUrArCrArCCT	1086
SNCA-1117	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmUrGrArGrCrArUrGrArAmArCmUrArUrGrArArCrCTA	1087
SNCA-1119	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrGmArGrCrArUrGrArArArCmUrAmUrGrCrArArCrUrATA	1088
SNCA-1120	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmGrCrArUrGrArArArCrUmArUmGrCrArCrArUrArUAA	1089
SNCA-1121	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmCrArUrGrArArArCrUrAmUrGmCrArCrCrArArUrAAA	1090
SNCA-1122	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrCmArUrGrArArArCrUrArUmGrCmArCrCrUrArUrArAAT	1091
SNCA-1123	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmCrAmUrGrArArArCrUrArUrGmCrAmCrCrUrArArArArATA	1092
SNCA-1124	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmGrArArArCrUrArUrGrCmArCmCrUrArUrArArArUAC	1093
SNCA-1125	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmArArArCrUrArUrGrCrAmCrCmUrArUrArArArUrACT	1094
SNCA-1126	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrAmArArCrUrArUrGrCrArCmCrUmArUrArArArUrArCTA	1095
SNCA-1127	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmArCrUrArUrGrCrArCrCmUrAmUrArArArArArCrUAA	1096
SNCA-1128	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmCrUrArUrGrCrArCrCrUmArUmArArArUrArCrUrAAA	1097
SNCA-1129	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArCmUrArUrGrCrArCrCrUrAmUrAmArArUrArArUrArAAT	1098
SNCA-1130	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmArUrGrCrArCrCrUrArUmArAmArUrArCrArArArATA	1099
SNCA-1131	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrAmUrGrCrArCrCrUrArUrAmArAmUrArCrUrArArArUAT	1100
SNCA-1132	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmGrCrArCrCrUrArUrArAmArUmArCrUrArArArUrATG	1101
SNCA-1133	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmCrArCrCrUrArUrArArAmUrAmCrUrArArArUrArUGA	1102
SNCA-1194	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrUmUrGrUrArUrArUrArArAmUrGmGrUrGrArArArUrUTA	1103

	25meros modificada		
SNCA-1195	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmGrUrArUrArArArUmGrGmUrGrArGrArArUrUAA	1104
SNCA-1196	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrGmUrArUrArUrArArUrGmGrUmGrArGrArArUrUrAAA	1105
SNCA-1197	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrUmArUrArUrArArUrGrGmUrGmArGrArArUrArAAA	1106
SNCA-1198	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmUrArUrArArUrGrGrUmGrAmGrArArUrArArAAT	1107
SNCA-1199	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmArUrArArUrGrGrUrGmArGmArUrUrArArATA	1108
SNCA-1200	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrAmUrArArUrGrGrUrGrAmGrAmArUrUrArArArUAA	1109
SNCA-1201	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmArArUrGrGrUrGrArGmArAmUrUrArArArUrAAA	1110
SNCA-1202	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrAmArUrGrGrUrGrArGrAmArUmUrArArArUrArAAA	1111
SNCA-1203	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArAmArUrGrGrUrGrArGrArAmUrUmArArArArArAAC	1112
SNCA-1204	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmUrGrGrUrGrArGrArUmUrAmArArUrArArACG	1113
SNCA-1205	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArUmGrGrUrGrArGrArUrUmArAmArUrArArArCGT	1114
SNCA-1206	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmGrUrGrArGrArUrUrAmArAmArUrArArArCrGTT	1115
SNCA-1207	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmGrGmUrGrArGrArUrUrArAmArAmUrArArArCrGrUTA	1116
SNCA-1208	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmGrUmGrArGrArUrUrArArAmArUmArArArArGrUrUAT	1117
SNCA-1250	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmUrUrUrUrArUrCrCrCmArUmCrUrCrArArUrUAA	1118
SNCA-1252	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrUrUrArUrCrCrCrArUmCrUmCrArCrUrArUrATA	1119
SNCA-1253	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrUrArUrCrCrCrArUrCmUrCmArCrUrUrArArUAA	1120
SNCA-1254	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmUrArUrCrCrCrArUrCrUmCrAmCrUrUrUrArUrAAT	1121
SNCA-1255	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrUmArUrCrCrCrArUrCrUrCmArCmUrUrUrArArUrATA	1122
SNCA-1256	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmUrAmUrCrCrCrArUrCrUrCrAmCrUmUrUrArArArArUAA	1123
SNCA-1257	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArUmCrCrCrArUrCrUrCrArCmUrUmUrArUrArUrAAA	1124

SNCA-1258	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrCmCrCrArUrCrUrCrArCrUmUrUmArArUrArArUrArAAA	1125
SNCA-1259	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrCmCrArUrCrUrCrArCrUrUmUrAmArUrArArArArArAAA	1126
SNCA-1260	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrCmArUrCrUrCrArCrUrUrUmArAmUrArArUrArArAAT	1127
SNCA-1261	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmCrAmUrCrUrCrArCrUrUrUrAmArUmArArUrArArArATC	1128
SNCA-1262	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArUmCrUrCrArCrUrUrUrArAmUrAmArUrArArArArUCA	1129
SNCA-1263	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrCmUrCrArCrUrUrUrArArUmArAmUrArArArArArUrCAT	1130
SNCA-1264	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrUmCrArCrUrUrUrArArUrAmArUmArArArArArUrCrATG	1131
SNCA-1265	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrCmArCrUrUrUrArArUrArAmUrAmArArArArArCrArUGC	1132
SNCA-1266	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmCrAmCrUrUrUrArArUrArArUmArAmArArArUrArArUrGCT	1133
SNCA-1267	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmArCmUrUrUrArArUrArArUrAmArAmArArUrCrArUrGrCTT	1134
SNCA-1351	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrUmUrGrArArGrArArGrGrAmGrGmArArUrUrArUrArGAA	1135
SNCA-1365	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmUrUrUrUrArGrArArGrAmGrGmUrArGrArArArArAAT	1136
SNCA-1372	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArGrArGrGrUrArGrArGrAmArAmArArUrGrArArArCAT	1137
SNCA-1373	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmGrArGrGrUrArGrArGrAmArAmArUrGrGrArArCrATT	1138
SNCA-1374	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArGmArGrGrUrArGrArGrArAmArAmUrGrGrArArCrArUTA	1139
SNCA-1375	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmGrGrUrArGrArGrArArAmArUmGrGrArArArArUrUAA	1140
SNCA-1376	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmGrUrArGrArGrArArArAmUrGmGrArArCrArUrUrAAC	1141
SNCA-1377	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrGmUrArGrArGrArArArArUmGrGmArArCrArArUrArACC	1142
SNCA-1379	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmUrAmGrArGrArArArUrGrGmArAmCrArUrUrArArCrCCT	1143
SNCA-1380	Hebra de sentido de 25meros modificada	rUmArGmArGrArArArArUrGrGrAmArCmArUrUrArArCrCrCTA	1144
SNCA-1381	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmGrArArArArUrGrGrArAmCrAmUrUrArArArCrCrUAC	1145
SNCA-1382	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArGmArArArArUrGrGrArArCmArUmUrArArCrArCrUrACA	1146

	25meros modificada		
SNCA-1383	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmGrAmArArUrGrGrArArCrAmUrUmArArCrCrArUrArCAC	1147
SNCA-1384	Hebra de sentido de 25meros modificada	rGmArAmArArUrGrGrArArCrArUmUrAmArCrCrCrArArCrACT	1148
SNCA-1385	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmArAmArUrGrGrArArCrArUrUmArAmCrCrCrUrArCrArCTC	1149
SNCA-1388	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmUrGmGrArArCrArUrUrArArCmCrCmUrArCrArArUrCrGGA	1150
SNCA-1428	Hebra de sentido de 25meros modificada	rAmCrUmGrCrCrArGrArArGrUrGmUrGmUrUrUrArGrUrATG	1151
SNCA-1429	Hebra de sentido de 25meros modificada	rCmUrGmCrCrArGrArArGrUrGrUmGrUmUrUrUrGrArUrArUG C	1152
SNCA-259	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmGmCrCrUrUrUrGrAmArAmGrUrCrCrUrUrUrCrArUm GrAmAmUmA	1153
SNCA-260	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmGrCrUrUrUrUrGmArAmArGrUrCrCrUrUrUrCrAm UrGmAmAmU	1154
SNCA-261	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmGrGrUrCrUrUrUmGrAmArArGrUrCrCrUrUrUrCm ArUmGmAmA	1155
SNCA-262	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmUmUrGrUrCrCrUrUmUrGmArArArGrUrCrCrUrUrUm CrAmUmGmA	1156
SNCA-263	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmCmUrUrUrGrCrCrUmUrUmGrArArArGrUrCrCrUrUm UrCmAmUmG	1157
SNCA-264	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmCrUrUrGrGrCrCmUrUmUrGrArArArGrUrCrCrUm UrUmCmAmU	1158
SNCA-285	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmArGrUrArGrCrAmGrCmCrArCrArArCrUrCrCrCmU rCmCmUmU	1159
SNCA-288	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmCrUrUrArGrCrAmGrCmArGrCrCrArCrArArCmC rCmCmUmC	1160
SNCA-289	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrCrUrCrArGrCmArGmCrArGrCrCrArCrArCmU rCmCmCmU	1161
SNCA-290	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmUmUrUrUrUrCrArGmCrAmGrCrArGrCrCrArCrArAmC rUmCmCmC	1162

SNCA-292	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmGmUrUrUrCrUrCmArGmCrArGrCrArGrCrCrArCm ArAmCmUmC	1163
SNCA-293	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmGrUrUrUrCrUmCrAmGrCrArGrCrArGrCrCrAm CrAmAmCmU	1164
SNCA-294	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmGrGrUrUrUrCmUrCmArGrCrArGrCrArGrCrCm ArCmAmAmC	1165
SNCA-295	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmUmUrGrUrUrUrUmCrUmCrArGrCrArGrCrArGrCm CrAmCmAmA	1166
SNCA-296	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmUmUrUrUrGrUrUrUmUrCmUrCrArGrCrArGrCrArGm CrCmAmCmA	1167
SNCA-297	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmUrUrUrGrGrUrUmUrCmUrCrArGrCrArGrCrAm GrCmCmAmC	1168
SNCA-407	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmUrUrUrGrUrCrUmUrCmUrCrArGrCrCrArCrUrGm UrUmGmCmC	1169
SNCA-408	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmUrUrUrGrGrUrCmUrUmCrUrCrArGrCrCrArCrUm GrUmUmGmC	1170
SNCA-409	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmUmCrUrUrUrGrGrUmCrUmUrCrUrCrArGrCrCrArCm UrGmUmUmG	1171
SNCA-410	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmCmUrCrUrUrUrGrGmUrCmUrUrCrUrCrArGrCrCrAm CrUmGmUmU	1172
SNCA-411	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmCrUrUrUrUrGmGrUmCrUrUrCrUrCrArGrCrCm ArCmUmGmU	1173
SNCA-412	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmGrCrUrCrUrUrUmGrGmUrCrUrUrCrUrCrArGrCm CrAmCmUmG	1174
SNCA-413	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmUrGrUrUrCrUrUmUrGmGrUrCrUrUrCrUrCrArGm CrCmAmCmU	1175
SNCA-414	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmUrUrUrCrUrCmUrUmGrGrUrCrUrUrCrUrCrAm GrCmCmAmC	1176
SNCA-415	Hebra de	mUmCmAmCrUrUrGrCrUrCmUrUmUrGrGrUrCrUrUrCrUrCm	1177

	antisentido de 27meros modificada	ArGmCmCmA	
SNCA-416	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmCmArCrUrUrGrCrUmCrUmUrUrGrGrUrCrUrCrUm CrAmGmCmC	1178
SNCA-417	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmUmCrArUrUrGrCmUrCmUrUrUrGrGrUrCrUrCm UrCmAmGmC	1179
SNCA-418	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmUrCrUrCrUrGmCrUmCrUrUrUrGrGrUrCrUrUm CrUmCmAmG	1180
SNCA-419	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmGrUrUrArCrUrUmGrCmUrCrUrUrUrGrGrUrCrUm UrCmUmCmA	1181
SNCA-420	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrGrUrCrArCrUmUrGmCrUrCrUrUrUrGrGrUrCm UrUmCmUmC	1182
SNCA-421	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmUrUrUrCrArCmUrUmGrCrUrCrUrUrUrGrGrUm CrUmUmCmU	1183
SNCA-422	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmUrUrUrGrUrCrAmCrUmUrGrCrUrCrUrUrUrGrGm UrCmUmUmC	1184
SNCA-423	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmArUrUrUrGrUrCmArCmUrUrGrCrUrCrUrUrGm GrUmCmUmU	1185
SNCA-424	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmCrArUrUrUrGrUmCrAmCrUrUrGrCrUrCrUrUm GrGmUmCmU	1186
SNCA-425	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmAmArCrUrUrUrGmUrCmArCrUrUrGrCrUrCrUrUm UrGmGmUmC	1187
SNCA-426	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmCmArArUrArUrUmGrUmCrArCrUrUrGrCrUrCrUmU rUmGmGmU	1188
SNCA-427	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmCrArUrCrArUrUmUrGmUrCrArCrUrUrGrCrUrCm UrUmUmGmG	1189
SNCA-428	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmUmCrCrUrArCrArUmUrUmGrUrCrArCrUrUrGrCrUm CrUmUmUmG	1190
SNCA-429	Hebra de antisentido de	mUmCmCmUrCrUrArArCrAmUrUmUrGrUrCrArCrUrUrGrCmU rCmUmUmU	1191

	27meros modificada		
SNCA-430	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmCrUrUrCrArArCmArUmUrUrGrUrCrArCrUrUmC rUmCmUmU	1192
SNCA-431	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmUmCrCrUrCrCrArAmCrAmUrUrUrGrUrCrArCrUrUm GrCmUmCmU	1193
SNCA-432	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmCmUrCrUrUrCrCrAmArCmArUrUrUrGrUrCrArCrUmU rGmCmUmC	1194
SNCA-433	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmCrUrUrCrUrCrCmArAmCrArUrUrUrGrUrCrArCmU rUmGmCmU	1195
SNCA-434	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmGrCrUrCrCrUrCmCrAmArCrArUrUrUrGrUrCrAmC rUmUmGmC	1196
SNCA-435	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmUrGrUrUrCrCrUmCrCmArArCrArUrUrUrGrUrCmA rCmUmUmG	1197
SNCA-436	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmAmCrUrUrCrUrCrCmUrCmCrArArCrArUrUrUrGrUmC rAmCmUmU	1198
SNCA-437	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmCmArCrUrGrCrUrCmCrUmCrCrArArCrArUrUrUmU rCmAmCmU	1199
SNCA-725	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmCrArUrUrGrGrAmArCmUrGrArGrCrArCrUrUm UrAmCmAmG	1200
SNCA-726	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmCmArCrUrUrUrGrGmArAmCrUrGrArGrCrArCrUm GrUmAmCmA	1201
SNCA-727	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmGmCrArUrArUrUrGmGrAmArCrUrGrArGrCrArUm UrGmUmAmC	1202
SNCA-728	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmGmGrCrUrCrArUrUmGrGmArArCrUrGrArGrCrAm UrUmGmUmA	1203
SNCA-729	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmGrGrUrArCrArUmUrGmGrArArCrUrGrArGrAm CrUmUmGmU	1204
SNCA-730	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmGrGrUrCrArCrAmUrUmGrGrArArCrUrGrArGrCm ArCmUmUmG	1205

SNCA-731	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmCmUrGrUrGrCrArCmArUmUrGrGrArArCrUrGrArGm CrAmCmUmU	1206
SNCA-732	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmCrUrUrGrGrCrAmCrAmUrUrGrGrArArCrUrGrAm GrCmAmCmU	1207
SNCA-733	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmArCrUrGrGrCmArCmArUrUrGrGrArArCrUrGm ArGmCmAmC	1208
SNCA-734	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmGrArUrUrGrGrGmCrAmCrArUrUrGrGrArArCrUm GrAmGmCmA	1209
SNCA-735	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmUrGrUrCrUrGrGmGrCmArCrArUrUrGrGrArArCm UrGmAmGmC	1210
SNCA-736	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmCmArUrUrArCrUrGmGrGmCrArCrArUrUrGrGrArAm CrUmGmAmG	1211
SNCA-737	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmUmCrArUrGrArCrUmGrGmGrCrArCrArUrUrGrGrAm ArCmUmGmA	1212
SNCA-738	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmUrCrUrUrGrArCmUrGmGrGrCrArCrArUrUrGrGm ArAmCmUmG	1213
SNCA-739	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmGrUrUrArUrGrAmCrUmGrGrGrCrArCrArUrUrGm GrAmAmCmU	1214
SNCA-740	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmUrGrUrCrArUrGmArCmUrGrGrGrCrArCrArUrUm GrGmAmAmC	1215
SNCA-741	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmArUrUrUrCrArUmGrAmCrUrGrGrGrCrArCrArUmU rGmGmAmA	1216
SNCA-742	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmArArUrGrUrCrAmUrGmArCrUrGrGrGrCrArCrAmU rUmGmGmA	1217
SNCA-790	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmArArUrCrArCrUmGrCmUrGrArUrGrGrArArGmC rUmUmCmG	1218
SNCA-791	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmCrArUrUrCrArCmUrGmCrUrGrArUrGrGrArArGm ArCmUmUmC	1219
SNCA-792	Hebra de	mAmCmUmUrCrUrArUrCrAmCrUmGrCrUrGrArUrGrGrArAm	1220

	antisentido de 27meros modificada	GrAmCmUmU	
SNCA-938	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmGrUrUrGrUrArGmUrCmArCrUrUrArGrGrUrGrUm UrUmUmUmA	1221
SNCA-939	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmArGrUrGrGrUrAmGrUmCrArCrUrUrArGrGrUrGm UrUmUmUmU	1222
SNCA-940	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmArArUrUrGrGrUmArGmUrCrArCrUrUrArGrGrUm GrUmUmUmU	1223
SNCA-941	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmUrArUrGrUrGrGmUrAmGrUrCrArCrUrUrArGrGm UrGmUmUmU	1224
SNCA-942	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmArUrUrArGrUrGmGrUmArGrUrCrArCrUrUrArGm GrUmGmUmU	1225
SNCA-943	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmArArUrArArGrUmGrGmUrArGrUrCrArCrUrUrAmG rGmUmGmU	1226
SNCA-944	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmArArUrUrArArGmUrGmGrUrArGrUrCrArCrUrUmA rGmGmUmG	1227
SNCA-945	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmGrArUrArUrArAmGrUmGrGrUrArGrUrCrArCrUmU rAmGmGmU	1228
SNCA-946	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArGrUrArArUrAmArGmUrGrGrUrArGrUrCrArCmU rUmAmGmG	1229
SNCA-947	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrArUrArArUmArAmGrUrGrGrUrArGrUrCrAmC rUmUmAmG	1230
SNCA-948	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmUrUrUrGrArArAmUrAmArGrUrGrGrUrArGrUmA rCmUmUmA	1231
SNCA-949	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmAmUrUrUrArGrArAmArUmArArGrUrGrGrUrArGrUm CrAmCmUmU	1232
SNCA-950	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmGmArUrUrUrArGrAmArAmUrArArGrUrGrGrUrArGmU rCmAmCmU	1233
SNCA-951	Hebra de antisentido de	mGmAmGmGrArUrUrUrArGmArAmArUrArArGrUrGrGrUm GrUmCmAmC	1234

	27meros modificada		
SNCA-952	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmGrGrUrUrUrAmGrAmArArUrArGrUrGrGrUm ArGmUmCmA	1235
SNCA-953	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmGmArGrUrArUrUmArGmArArArUrArGrUrGrGm UrAmGmUmC	1236
SNCA-954	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmUmGrArUrGrArUrUmUrAmGrArArArUrArGrUrGmG rUmAmGmU	1237
SNCA-1081	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmUrArUrArUrUmUrAmArCrArArUrUrCrAmCr AmAmUmA	1238
SNCA-1082	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmArUrUrArUrAmUrUmArArCrArArUrUrCmAr CmAmAmU	1239
SNCA-1083	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrArUrArUrUmArUmUrArArCrArArUrUrUmCr AmCmAmA	1240
SNCA-1084	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmUrUrUrArUrAmUrAmUrUrArArCrArArUrUmUr CmAmCmA	1241
SNCA-1085	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmUmArUrUrArUrUmArUmArUrUrArArCrArArUmUr UmCmAmC	1242
SNCA-1188	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmCrCrUrUrUrAmUrAmUrArCrArArCrArCrAmAr GmUmGmA	1243
SNCA-1189	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmArCrUrArUrUmArUmArUrArCrArArCrArCmAr AmGmUmG	1244
SNCA-1190	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmCrArUrCrArUrUmUrAmUrArUrArCrArArCrAmCr AmAmGmU	1245
SNCA-1191	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmUrCrUrCrArUmUrUmArUrArUrArCrArArCmAr CmAmAmG	1246
SNCA-1192	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmCrUrUrArCrCrAmUrUmUrArUrArCrArArAmCr AmCmAmA	1247
SNCA-1193	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmUrCrUrCrArCrCmArUmUrUrArUrArCrArAmAr CmAmCmA	1248

SNCA-225	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmCmUrArUrUrGrArAmUrUmCrCrUrUrUrArCrArCrCmA rCmAmCmU	1249
SNCA-226	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmGmCrUrUrArUrGrAmArUmUrCrCrUrUrUrArCrArCmC rAmCmAmC	1250
SNCA-227	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmGrCrUrArArUrGmArAmUrUrCrCrUrUrUrArCrAmC rCmAmCmA	1251
SNCA-228	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmGrGrUrUrArArUmGrAmArUrUrCrCrUrUrUrArCmA rCmCmAmC	1252
SNCA-229	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmAmUrGrUrCrUrArAmUrGmArArUrUrCrCrUrUrUrAmC rAmCmCmA	1253
SNCA-230	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmCmArUrUrGrCrUrAmArUmGrArArUrUrCrCrUrUrUmA rCmAmCmC	1254
SNCA-231	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmCmCrArUrGrGrCrUmArAmUrGrArArUrUrCrCrUmU rAmCmAmC	1255
SNCA-232	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmCrCrUrUrGrGrCmUrAmArUrGrArArUrUrCrCrUmU rUmAmCmA	1256
SNCA-233	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmUrCrUrArUrGrGmCrUmArArUrGrArArUrUrCrCmU rUmUmAmC	1257
SNCA-234	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmArUrUrCrArUrGmGrCmUrArArUrGrArArUrUrCmC rUmUmUmA	1258
SNCA-235	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmCrArUrCrCrArUmGrGmCrUrArArUrGrArArUmC rCmUmUmU	1259
SNCA-236	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmArCrUrUrCrCrAmUrGmGrCrUrArArUrGrArArUmU rCmCmUmU	1260
SNCA-237	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmUrArUrArUrCrCmArUmGrGrCrUrArArUrGrArAmU rUmCmCmU	1261
SNCA-238	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmArUrUrCrArUrCmCrAmUrGrGrCrUrArArUrGrAmA rUmUmCmC	1262
SNCA-239	Hebra de	mAmUmGmArArUrArCrArUmCrCmArUrGrGrCrUrArArUrGmA	1263

	antisentido de 27meros modificada	rAmUmUmC	
SNCA-240	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmGrArUrUrArCrAmUrCmCrArUrGrGrCrUrArArUmG rAmAmUmU	1264
SNCA-241	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmUrGrUrArUrArCmArUmCrCrArUrGrGrCrUrArAmU rGmAmAmU	1265
SNCA-242	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmArUrUrArArUrAmCrAmUrCrCrArUrGrGrCrUrAmA rUmGmAmA	1266
SNCA-243	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmCrArUrGrArArUmArCmArUrCrCrArUrGrGrCrUmA rAmUmGmA	1267
SNCA-244	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmUrCrUrUrGrArAmUrAmCrArUrCrCrArUrGrGrCmU rAmAmUmG	1268
SNCA-245	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmUmUrUrUrArUrGrAmArUmArCrArUrCrCrArUrGrGmC rUmAmAmU	1269
SNCA-246	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmCmUrUrUrCrArUrGmArAmUrArCrArUrCrCrArUrGmG rCmUmAmA	1270
SNCA-247	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmCmCrUrUrUrCrArUmGrAmArUrArCrArUrCrCrArUmG rGmCmUmA	1271
SNCA-248	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmUmCrCrUrUrUrCrAmUrGmArArUrArCrArUrCrCrAmU rGmGmCmU	1272
SNCA-249	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmGmUrCrUrUrUrCmArUmGrArArUrArCrArUrCrCmA rUmGmGmC	1273
SNCA-250	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmGrUrUrCrUrUmCrAmUrGrArArUrArCrArUrCmC rAmUmGmG	1274
SNCA-251	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmArGrUrCrCrUrUmUrCmArUrGrArArUrArCrArUmC rCmAmUmG	1275
SNCA-252	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmArArUrUrCrCrUmUrUmCrArUrGrArArUrArCrAmU rCmCmAmU	1276
SNCA-253	Hebra de antisentido de	mUmUmGmArArUrGrUrCrCmUrUmUrCrArUrGrArArUrArCmA rUmCmCmA	1277

	27meros modificada		
SNCA-254	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmGrArUrArGrUrCmCrUmUrUrCrArUrGrArArUmC rAmUmCmC	1278
SNCA-256	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmUmUrUrUrArArArGmUrCmCrUrUrUrCrArUrGrArAmU rAmCmAmU	1279
SNCA-330	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmUrUrUrUrGrUrCmUrUmUrCrCrUrGrCrUrGrCrUm UrCmUmGmC	1280
SNCA-335	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmCrCrUrUrCrUrUmUrUmGrUrCrUrUrUrCrCrUrGm CrUmGmCmU	1281
SNCA-337	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmCrArUrCrCrUrCmUrUmUrUrGrUrCrUrUrUrCrCm UrGmCmUmG	1282
SNCA-341	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmArGrUrArCrArCmCrCmUrCrUrUrUrGrUrCrUm UrUmCmCmU	1283
SNCA-342	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmGrArUrArArCrAmCrCmCrUrCrUrUrUrUrGrUrCmU rUmUmCmC	1284
SNCA-344	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmUrArUrArGrArAmCrAmCrCrUrCrUrUrUrGrUmU rCmUmUmU	1285
SNCA-345	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmArUrUrGrArGrAmArCmArCrCrUrCrUrUrUrUmG rUmCmUmU	1286
SNCA-351	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmAmGrCrUrUrArCrAmUrAmGrArGrArArCrArCrCmU rCmUmUmU	1287
SNCA-353	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmGrArUrCrCrUrAmCrAmUrArGrArGrArArCmC rCmUmCmU	1288
SNCA-355	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrGrUrArGrCrCmUrAmCrArUrArGrArGrArCmA rCmCmCmU	1289
SNCA-638	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmUmUrCrUrUrArGrUmCrUmUrGrArUrArCrCrCrUrUm CrCmUmCmA	1290
SNCA-641	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmGrGrUrUrCrGrUmArGmUrCrUrUrGrArUrArCrCm CrUmUmCmC	1291

SNCA-642	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmArGrUrUrCrGmUrAmGrUrCrUrUrGrArUrArCm CrCmUmUmC	1292
SNCA-647	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmGrCrUrUrCrArGmGrUmUrCrGrUrArGrUrCrUrUm GrAmUmAmC	1293
SNCA-648	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmGrGrUrUrUrCrAmGrGmUrUrCrGrUrArGrUrCrUm UrGmAmUmA	1294
SNCA-650	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmUrArUrGrCrUrUmCrAmGrGrUrUrCrGrUrArGrUm CrUmUmGmA	1295
SNCA-652	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmCrUrUrArGrGrCmUrUmCrArGrGrUrUrCrGrUrAm GrUmCmUmU	1296
SNCA-653	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrCrUrUrArGrGmCrUmUrCrArGrGrUrUrCrGrUm ArGmUmCmU	1297
SNCA-654	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrUrUrUrArGmGrCmUrUrCrArGrGrUrUrCrGm UrAmGmUmC	1298
SNCA-656	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmArUrUrUrCrUrUmArGmGrCrUrUrCrArGrGrUrUm CrGmUmAmG	1299
SNCA-657	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmUrArUrUrCrUmUrAmGrGrCrUrUrCrArGrGrUm UrCmGmUmA	1300
SNCA-659	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmGrArUrArUrUrUmCrUmUrArGrGrCrUrUrCrArGmG rUmUmCmG	1301
SNCA-660	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmArGrUrUrArUrUmUrCmUrUrArGrGrCrUrUrCrAmG rGmUmUmC	1302
SNCA-661	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmArArUrArUrArUmUrUmCrUrUrArGrGrCrUrUrCmA rGmGmUmU	1303
SNCA-662	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmCmArArUrGrArUrAmUrUmUrCrUrUrArGrGrCrUrUmC rAmGmGmU	1304
SNCA-663	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmGmCrArUrArGrArUmArUmUrUrCrUrUrArGrGrCrUm UrCmAmGmG	1305
SNCA-668	Hebra de	mAmCmUmGrGrUrArGrCrAmArAmGrArUrArUrUrCrUrUmA	1306

	antisentido de 27meros modificada	rGmGmCmU	
SNCA-669	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmUrGrUrGrArGrCmArAmArGrArUrArUrUrCrUmU rAmGmGmC	1307
SNCA-672	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmArArUrUrGrGrGmArGmCrArArGrArUrArUrUmU rCmUmUmA	1308
SNCA-675	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmArGrUrArArCrUmGrGmGrArGrCrArArArGrArUmA rUmUmUmC	1309
SNCA-676	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmCmArArUrArArArCmUrGmGrGrArGrCrArArArGrAmU rAmUmUmU	1310
SNCA-689	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmGrUrUrArGrCrAmGrAmUrCrUrCrArArGrArAmC rUmGmGmG	1311
SNCA-724	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmArUrUrGrGrArAmCrUmGrArGrCrArCrUrUrGrUmA rCmAmGmG	1312
SNCA-744	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmGrArUrArUrGrUmCrAmUrGrArCrUrGrGrGrCrAm CrAmUmUmG	1313
SNCA-745	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmArGrUrArArUrGmUrCmArUrGrArCrUrGrGrGrCm ArCmAmUmU	1314
SNCA-746	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmGrArUrArArArUmGrUmCrArUrGrArCrUrGrGrGm CrAmCmAmU	1315
SNCA-751	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArCrUrUrUrGrAmGrAmArArUrGrUrCrArUrGrAmC rUmGmGmG	1316
SNCA-752	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArArUrUrUrGmArGmArArArUrGrUrCrArUrGmA rCmUmGmG	1317
SNCA-753	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmArArUrCrUrUrUmGrAmGrArArArUrGrUrCrArUmG rAmCmUmG	1318
SNCA-754	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmArArUrArCrUrUmUrGmArGrArArArUrGrUrCrAmU rGmAmCmU	1319
SNCA-755	Hebra de antisentido de	mUmGmUmArArUrArArCrUmUrUmGrArGrArArArUrGrUrCmA rUmGmAmC	1320

	27meros modificada		
SNCA-756	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmUrArUrArArArCmUrUmUrGrArGrArArArUrGrUmC rAmUmGmA	1321
SNCA-757	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmGrUrUrArArArAmCrUmUrUrGrArGrArArArUrGmU rCmAmUmG	1322
SNCA-758	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmUrGrUrArArArAmArCmUrUrUrGrArGrArArArUmG rUmCmAmU	1323
SNCA-759	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmCrUrUrUrArArAmArAmCrUrUrUrGrArGrArArAmUr GmUmCmA	1324
SNCA-760	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmArCrUrGrUrArAmArAmArCrUrUrUrGrArGrArAmAr UmGmUmC	1325
SNCA-761	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmCrArUrUrGrUrAmArAmArArCrUrUrUrGrArGrAmAr AmUmGmU	1326
SNCA-762	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmArCrUrCrUrGrUmArAmArArArCrUrUrUrGrArGmA rAmAmUmG	1327
SNCA-789	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmArUrUrArCrUrGmCrUmGrArUrGrGrArArGrArCmU rUmCmGmA	1328
SNCA-795	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmArCrUrUrCrArAmUrCmArCrUrGrCrUrGrArUrGm GrAmAmGmA	1329
SNCA-796	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmUrArUrUrCrAmArUmCrArCrUrGrCrUrGrArUmG rGmAmAmG	1330
SNCA-797	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmGmArUrUrCrUrUrCmArAmUrCrArCrUrGrCrUrGrAmU rGmGmA	1331
SNCA-798	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmGrArUrArCrUrUmCrAmArUrCrArCrUrGrCrUrGmA rUmGmGmA	1332
SNCA-799	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmArGrUrUrArCrUmUrCmArArUrCrArCrUrGrCrUmG rAmUmGmG	1333
SNCA-800	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmCrArUrArUrArCmUrUmCrArArUrCrArCrUrGrCmU rGmAmUmG	1334

SNCA-801	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmUmArCrUrGrArUrAmCrUmUrCrArArUrCrArCrUmG rUmGmAmU	1335
SNCA-802	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmGmUrArUrArGrArUmArCmUrUrCrArArUrCrArCrUmG rCmUmGmA	1336
SNCA-803	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmGmGrUrUrCrArGrAmUrAmCrUrUrCrArArUrCrArCmU rGmCmUmG	1337
SNCA-804	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmGrGrUrArCrArGmArUmArCrUrUrCrArArUrCrAmC rUmGmCmU	1338
SNCA-805	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmCmArGrUrUrArCrAmGrAmUrArCrUrUrCrArArUrCmA rCmUmGmC	1339
SNCA-809	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmGmGrGrUrCrArGrGmUrAmCrArGrArUrArCrUrUrCm ArAmUmCmA	1340
SNCA-839	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmGrUrUrArArArGmGrGmArArGrCrArCrGrArAmA rUmGmCmU	1341
SNCA-844	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmCrUrUrCrArGrUmGrAmArArGrGrArArGrCrAmC rCmGmAmA	1342
SNCA-845	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmArCrUrUrCrArGmUrGmArArArGrGrArArGrCmA rCmCmGmA	1343
SNCA-846	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmCrArUrUrCrAmGrUmGrArArArGrGrGrArArGmC rAmCmCmG	1344
SNCA-847	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrCrUrCrUrUrCmArGmUrGrArArArGrGrGrArAm GrCmAmCmC	1345
SNCA-848	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmUrUrUrArCrUrUmCrAmGrUrGrArArArGrGrAmA rGmCmAmC	1346
SNCA-849	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmUmArUrUrCrArCrUmUrCmArGrUrGrArArArGrGrGm ArAmGmCmA	1347
SNCA-850	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmUrArUrUrCrArCmUrUmCrArGrUrGrArArArGrGm GrAmAmGmC	1348
SNCA-851	Hebra de	mCmAmUmGrUrUrUrCrAmCrUmUrCrArGrUrGrArArArGm	1349

	antisentido de 27meros modificada	GrGmAmAmG	
SNCA-852	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmAmUrGrUrArUrUrCmArCmUrUrCrArGrUrGrArArAmG rGmGmAmA	1350
SNCA-853	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmCmArUrUrUrArUrUmCrAmCrUrUrCrArGrUrGrArAmA rGmGmGmA	1351
SNCA-854	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmCrArUrGrUrArUmUrCmArCrUrUrCrArGrUrGrAmA rAmGmGmG	1352
SNCA-855	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmAmCrCrUrUrGrUrAmUrUmCrArCrUrUrCrArGrUrGmA rAmAmGmG	1353
SNCA-856	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmUmArCrUrArUrGrUmArUmUrCrArCrUrUrCrArGrUm GrAmAmAmG	1354
SNCA-857	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmCmUrArUrCrArUrGmUrAmUrUrCrArCrUrUrCrArGmU rGmAmAmA	1355
SNCA-858	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmCrUrUrCrCrArUmGrUmArUrUrCrArCrUrUrCrAm GrUmGmAmA	1356
SNCA-859	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmUmGrCrUrArCrCrAmUrGmUrArUrUrCrArCrUrUrCmA rGmUmGmA	1357
SNCA-860	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmCmCmUrGrUrUrArCrCmArUmGrUrArUrUrCrArCrUrUmC rAmGmUmG	1358
SNCA-861	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmCmCrUrUrCrUrArCmCrAmUrGrUrArUrUrCrArCrUmU rCmAmGmU	1359
SNCA-863	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmCrCrUrUrGrCrUmArCmCrArUrGrUrArUrUrCrAmC rUmUmCmA	1360
SNCA-864	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmGmArCrUrCrUrGrCmUrAmCrCrArUrGrUrArUrUrCmA rCmUmUmC	1361
SNCA-865	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmGrArUrCrCrUrGmCrUmArCrCrArUrGrUrArUrUmC rAmCmUmU	1362
SNCA-867	Hebra de antisentido de	mAmCmAmArArUrArCrCrCmUrGmCrUrArCrCrArUrGrUrAmU rUmCmAmC	1363

	27meros modificada		
SNCA-868	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmArArUrGrArCrCmCrUmGrCrUrArCrCrArUrGrUmA rUmUmCmA	1364
SNCA-875	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmArGrUrArCrArCmArAmArGrArCrCrUrGrCrUmA rCmCmAmU	1365
SNCA-881	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArUrUrCrArCrAmGrCmArCrArCrArArGrArCmCr CmUmGmC	1366
SNCA-883	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmArArUrUrCrCrAmCrAmGrCrArCrArCrArArGrAmAr CmCmCmU	1367
SNCA-889	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmGrCrUrArCrArAmArAmUrCrCrArCrArGrCrArCmAr CmAmAmA	1368
SNCA-890	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmArGrUrCrArCrAmArAmArUrCrCrArCrArGrCrAmC rAmCmAmA	1369
SNCA-891	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmGmArArUrCrCrArCmArAmArArUrCrCrArCrArGrCmAr CmAmCmA	1370
SNCA-892	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmGrArUrGrCrCrAmCrAmArArArUrCrCrArCrArGmC rAmCmAmC	1371
SNCA-893	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmUrGrUrArGrCrCmArCmArArArArUrCrCrArCrAmG rCmAmCmA	1372
SNCA-894	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmUrUrUrArArGrCmCrAmCrArArArArUrCrCrArCmAr GmCmAmC	1373
SNCA-895	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmArUrUrGrArArGmCrCmArCrArArArArUrCrCrAmC rAmGmCmA	1374
SNCA-897	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmGmUmArGrUrUrUrGrAmArGmCrCrArCrArArArArUmC rAmCmAmG	1375
SNCA-898	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmGmUrArUrArUrUrGmArAmGrCrCrArCrArArArUmC rCmAmCmA	1376
SNCA-900	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmCrGrUrArGrArUmUrGmArArGrCrCrArCrArAmA rUmCmCmA	1377

SNCA-901	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmUrCrUrUrArGrAmUrUmGrArArGrCrCrArCrArAmA rAmUmCmC	1378
SNCA-956	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmGrUrUrArGrGrAmUrUmUrArGrArArArUrArArGmU rGmGmUmA	1379
SNCA-957	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmArGrUrGrArGrGmArUmUrUrArGrArArArUrArAmG rUmGmGmU	1380
SNCA-958	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmUrArUrUrGrArGmGrAmUrUrUrArGrArArUrAmAr GmUmGmG	1381
SNCA-959	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArUrUrGrUrGrAmGrGmArUrUrUrArGrArArUmA rAmGmUmG	1382
SNCA-961	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArArUrUrArGrUmGrAmGrGrArUrUrUrArGrArAmA rUmAmAmG	1383
SNCA-962	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArArUrUrArGrUmGrAmGrGrArUrUrUrArGrArAmA rAmUmAmA	1384
SNCA-963	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmArArUrArArUrAmGrUmGrArGrGrArUrUrUrArGmA rAmAmUmA	1385
SNCA-964	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmArArUrArArArUmArGmUrGrArGrGrArUrUrAmG rAmAmAmU	1386
SNCA-965	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmArArUrArArArAmUrAmGrUrGrArGrGrArUrUrUmAr GmAmAmA	1387
SNCA-966	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmCrArUrArArArAmArUmArGrUrGrArGrGrArUrUmU rAmGmAmA	1388
SNCA-967	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmArCrUrArArArAmArAmUrArGrUrGrArGrGrArUmU rUmAmGmA	1389
SNCA-968	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmCmArArUrArArArAmArAmArUrArGrUrGrArGrAmUr UmUmAmG	1390
SNCA-969	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmGmCrArUrCrArArAmArAmArUrArGrUrGrArGrGmA rUmUmUmA	1391
SNCA-970	Hebra de	mAmCmAmGrCrUrArCrArAmArAmArArUrArGrUrGrArGmG	1392

	antisentido de 27meros modificada	rAmUmUmU	
SNCA-971	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmArGrUrArArCrAmArAmArArArUrArGrUrGrAmGr GmAmUmU	1393
SNCA-972	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmCrArUrCrArArCmArAmArArArArUrArGrUrGmAr GmGmAmU	1394
SNCA-973	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmArCrUrGrCrArAmCrAmArArArArArUrArGrUmGr AmGmGmA	1395
SNCA-974	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmArArUrArGrCrAmArCmArArArArArUrArGmUr GmAmGmG	1396
SNCA-975	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmAmCrArUrCrArGrCmArAmCrArArArArArUrAmGr UmGmAmG	1397
SNCA-976	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmArCrUrArCrArGmCrAmArCrArArArArArUmAr GmUmGmA	1398
SNCA-977	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmGmArArUrArArCrAmGrCmArArCrArArArArAmUr AmGmUmG	1399
SNCA-978	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmGrArUrCrArArCmArGmCrArArCrArArArAmAr UmAmGmU	1400
SNCA-979	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmUrGrUrArCrArAmCrAmGrCrArArCrArArAmAr AmUmAmG	1401
SNCA-980	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmCrUrUrArArCrAmArCmArGrCrArArCrArAmAr AmAmUmA	1402
SNCA-981	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmUrCrUrGrArArCmArAmCrArGrCrArArCrArAmAr AmAmAmU	1403
SNCA-982	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmUrUrUrGrArAmCrAmArCrArGrCrArArCrArAmAr AmAmAmA	1404
SNCA-983	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmCrUrUrCrUrGrAmArCmArArCrArGrCrArArCrAmAr AmAmAmA	1405
SNCA-984	Hebra de antisentido de	mAmCmAmArCrUrUrCrUrGmArAmCrArArCrArGrCrArCmAr AmAmAmA	1406

	27meros modificada		
SNCA-985	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmArArUrUrCrUmGrAmArCrArCrArGrCrArAmCr AmAmAmA	1407
SNCA-986	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmCrArUrCrUrCmUrGmArArCrArCrArGrCrAmAr CmAmAmA	1408
SNCA-987	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmAmArCrUrArCrUrUmCrUmGrArArCrArCrArGrCmA rAmCmAmA	1409
SNCA-988	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmUmArArUrArArCrUmUrCmUrGrArArCrArCrArGmCr AmAmCmA	1410
SNCA-989	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmCmUrArUrCrArArCmUrUmCrUrGrArArCrArCrAmG rCmAmAmC	1411
SNCA-990	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmCrUrUrArCrArAmCrUmUrCrUrGrArArCrArArCmAr GmCmAmA	1412
SNCA-991	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmCmArCrUrArArCrAmArCmUrUrCrUrGrArArCrArAmCr AmGmCmA	1413
SNCA-992	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmCrArUrUrArArCmArAmCrUrUrCrUrGrArArCrAmAr CmAmGmC	1414
SNCA-993	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmUrCrUrCrUrArAmCrAmArCrUrUrCrUrGrArArCmAr AmCmAmG	1415
SNCA-994	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmAmArUrUrArCrUrAmArCmArArCrUrUrCrUrGrArAmCr AmAmCmA	1416
SNCA-995	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmArArUrCrArCrUmArAmCrArArCrUrUrCrUrGrAmAr CmAmAmC	1417
SNCA-996	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmCmArArUrUrCrArCmUrAmArCrArArCrUrUrCrUrGmA rAmCmAmA	1418
SNCA-997	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmCrArUrArUrCrAmCrUmArArCrArArCrUrUrCrUmG rAmAmCmA	1419
SNCA-998	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmGrCrUrArArUrCmArCmUrArArCrArArCrUrUrCmUr GmAmAmC	1420

SNCA-999	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmArGrUrArArArUmCrAmCrUrArArCrArArCrUrUmCr UmGmAmA	1421
SNCA-1000	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmUrArUrCrArArAmUrCmArCrUrArArCrArArCrUmUr CmUmGmA	1422
SNCA-1001	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmArUrUrGrCrArAmArUmCrArCrUrArArCrArArCmUr UmCmUmG	1423
SNCA-1002	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmGrArUrArGrCrAmArAmUrCrArCrUrArArCrArAmCr UmUmCmU	1424
SNCA-1003	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmUrGrUrUrArGrCmArAmArUrCrArCrUrArArCrAmAr CmUmUmC	1425
SNCA-1004	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmArUrUrArUrArGmCrAmArArUrCrArCrUrArArCmAr AmCmUmU	1426
SNCA-1005	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmUrArUrGrArUrAmGrCmArArArUrCrArCrUrArAmCr AmAmCmU	1427
SNCA-1028	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmAmArGrUrCrArCrCmUrAmArArArUrCrUrUrArUmAr AmUmAmU	1428
SNCA-1029	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmArArUrArCrArCmCrUmArArArArUrCrUrUrAmUr AmAmUmA	1429
SNCA-1030	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmArArUrGrArCrAmCrCmUrArArArArUrCrUrUmAr UmAmAmU	1430
SNCA-1031	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmArArUrArGrArCmArCmCrUrArArArArUrCrUmUr AmUmAmA	1431
SNCA-1032	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmUrArUrArArGrAmCrAmCrCrUrArArArArUrCmUr UmAmUmA	1432
SNCA-1033	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmUrUrUrArArArGmArCmArCrCrUrArArArArUmCr UmUmAmU	1433
SNCA-1034	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmCmArUrUrArArArAmGrAmCrArCrCrUrArArArAmUr CmUmUmA	1434
SNCA-1035	Hebra de	mUmAmUmCrArUrUrArArAmArGmArCrArCrCrUrArArAmAr	1435

	antisentido de 27meros modificada	UmCmUmU	
SNCA-1036	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmUrCrUrUrUrArAmArAmGrArCrArCrCrUrArArAmAr AmUmCmU	1436
SNCA-1037	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmUmArUrUrUrUrAmArAmArGrArCrArCrCrUrArArAmAr AmAmUmC	1437
SNCA-1038	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmGmUrArUrCrArUrUmArAmArArGrArCrArCrCrUrAmAr AmAmAmU	1438
SNCA-1039	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmAmGrUrUrUrCrArUmUrAmArArArGrArCrArCrCrUmAr AmAmAmA	1439
SNCA-1040	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmCmArGrUrArUrCrAmUrUmArArArArGrArCrArCrCmU rAmAmAmA	1440
SNCA-1041	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmAmCrArUrUrArUrCmArUmUrArArArGrArCrArCmCr UmAmAmA	1441
SNCA-1042	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmArCrUrGrUrArUmCrAmUrUrArArArGrArCrAmC rCmUmAmA	1442
SNCA-1043	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmGrArUrArGrUrAmUrCmArUrUrArArArGrArCmAr CmCmUmA	1443
SNCA-1044	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmUmUmArGrUrCrArGrUmArUmCrArUrUrArArArGrAmC rAmCmCmU	1444
SNCA-1045	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmUmUrArUrArCrArGmUrAmUrCrArUrUrArArArGmAr CmAmCmC	1445
SNCA-1046	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmUrUrUrGrArCrAmGrUmArUrCrArUrUrArArAmG rAmCmAmC	1446
SNCA-1047	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmCrUrUrArGrArCmArGmUrArUrCrArUrUrArArAmAr GmAmCmA	1447
SNCA-1048	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrCrUrUrArGrAmCrAmGrUrArUrCrArUrUrAmA rAmGmAmC	1448
SNCA-1049	Hebra de antisentido de	mUmUmAmUrUrUrUrArGmArCmArGrUrArUrCrArUrUrAmA rAmAmGmA	1449

	27meros modificada		
SNCA-1050	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmArUrUrCrUrUrAmGrAmCrArGrUrArUrCrArUrUmA rAmAmAmG	1450
SNCA-1051	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmUrArUrUrCrUrUmArGmArCrArGrUrArUrCrArUmU rAmAmAmA	1451
SNCA-1052	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmUrUrUrUrCrUmUrAmGrArCrArGrUrArUrCrAmU rUmAmAmA	1452
SNCA-1053	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmCmArUrUrArUrUrCmUrUmArGrArCrArGrUrArUrCmA rUmUmAmA	1453
SNCA-1054	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmGmUmCrArUrUrArUrUmCrUmUrArGrArCrArGrUrArUmC rAmUmUmA	1454
SNCA-1055	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmGmUrCrUrUrArUmUrCmUrUrArGrArCrArGrUrAmU rCmAmUmU	1455
SNCA-1056	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmCmGrUrUrArUrUrAmUrUmCrUrUrArGrArCrArGrUmA rUmCmAmU	1456
SNCA-1057	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmCrGrUrCrArUrUmArUmUrCrUrUrArGrArCrArGmU rAmUmCmA	1457
SNCA-1058	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmArCrUrUrCrArUmUrAmUrUrCrUrUrArGrArCrAmG rUmAmUmC	1458
SNCA-1078	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmArUrUrUrUrArAmCrAmArArUrUrUrCrArCrArAmUr AmCmGmU	1459
SNCA-1079	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmUrArUrArUrUrAmArCmArArArUrUrUrCrArCrAmAr UmAmCmG	1460
SNCA-1080	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmArUrUrUrArUrUmArAmCrArArArUrUrUrCrArCmAr AmUmAmC	1461
SNCA-1086	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmGmUrArUrUrArUrAmUrAmUrArUrUrArArCrArArAmUr UmUmCmA	1462
SNCA-1087	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmGrUrUrUrUrArUmArUmArUrUrUrArArCrArAmAr UmUmUmC	1463

SNCA-1088	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmArGrUrArUrAmUrAmUrArUrArUrArArCrAmAr AmUmUmU	1464
SNCA-1089	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArArUrArUrUmArUmArUrArUrArUrArArCmAr AmAmUmU	1465
SNCA-1090	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrArUrGrUrArUmUrAmUrArUrArUrArUrArAmC rAmAmAmU	1466
SNCA-1091	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrUrUrArGrUrAmUrUmArUrArUrArUrArUrAmA rCmAmAmA	1467
SNCA-1092	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrUrUrArArGrUmArUmUrArUrArUrArUrUmAr AmCmAmA	1468
SNCA-1093	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrUrUrArArGmUrAmUrUrArUrArUrArUrAmU rAmAmCmA	1469
SNCA-1116	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmGmUrGrUrArUrArGmUrUmUrCrArUrGrCrUrCrArCm ArUmAmUmU	1470
SNCA-1117	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmGrUrUrCrArUrAmGrUmUrUrCrArUrGrCrUrCrAm CrAmUmAmU	1471
SNCA-1119	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmArGrUrUrGrCrAmUrAmGrUrUrUrCrArUrGrCrUm CrAmCmAmU	1472
SNCA-1120	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmUrArUrGrUrGrCmArUmArGrUrUrUrCrArUrGrCm UrCmAmCmA	1473
SNCA-1121	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArUrUrGrUrGrUmCrAmUrArGrUrUrUrCrArUrGm CrUmCmAmC	1474
SNCA-1122	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrArUrArGrGrUmGrCmArUrArGrUrUrUrCrArUm GrCmUmCmA	1475
SNCA-1123	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrUrUrArGrGmUrGmCrArUrArGrUrUrUrCrAm UrGmCmUmC	1476
SNCA-1124	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmUrUrUrArUrArGmGrUmGrCrArUrArGrUrUrUrCm ArUmGmCmU	1477
SNCA-1125	Hebra de	mAmGmUmArUrUrArUrAmGrGmUrGrCrArUrArGrUrUrUm	1478

	antisentido de 27meros modificada	CrAmUmGmC	
SNCA-1126	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmUrArUrUrArUmArGmGrUrGrCrArUrArGrUrUm UrCmAmUmG	1479
SNCA-1127	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmGrUrUrUrUrAmUrAmGrGrUrGrCrArUrArGrUm UrUmCmAmU	1480
SNCA-1128	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArGrUrArUrUrUmArUmArGrGrUrGrCrArUrArGm UrUmUmCmA	1481
SNCA-1129	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrArUrUrArUrUmUrAmUrArGrGrUrGrCrArUmG rUmUmUmC	1482
SNCA-1130	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrUrUrGrUrArUmUrUmArUrArGrGrUrGrCrArUmA rGmUmUmU	1483
SNCA-1131	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmUrUrUrArGrUrAmUrUmUrArUrArGrGrUrGrCrAmU rAmGmUmU	1484
SNCA-1132	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmArUrUrUrArGrUmArUmUrUrArUrArGrGrUrGrCmA rUmAmGmU	1485
SNCA-1133	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmAmUrArUrUrArGmUrAmUrUrUrArUrArGrGrUrGmC rAmUmAmG	1486
SNCA-1194	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmUrUrUrCrArCmCrAmUrUrUrArUrArCrAmAr AmCmAmC	1487
SNCA-1195	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmArUrUrCrUrCrAmCrCmArUrUrUrArUrArCmAr AmAmCmA	1488
SNCA-1196	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArArUrUrCrUrCmArCmCrArUrUrUrArUrArAmC rAmAmAmC	1489
SNCA-1197	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrArUrUrCrUmCrAmCrCrArUrUrUrArUrUmA rCmAmAmA	1490
SNCA-1198	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrUrUrArUrUrCmUrCmArCrCrArUrUrUrArUmU rAmCmAmA	1491
SNCA-1199	Hebra de antisentido de	mUmAmUmUrUrUrArArUrUmCrUmCrArCrCrArUrUrUrUmA rUmAmCmA	1492

	27meros modificada		
SNCA-1200	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmUrUrUrUrArArUmUrCmUrCrArCrCrArUrUrAmU rAmUmAmC	1493
SNCA-1201	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArUrUrUrArAmUrUmCrUrCrArCrCrArUrUrUmA rUmAmUmA	1494
SNCA-1202	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrArUrUrUrAmArUmUrCrUrCrArCrCrArUrUmU rAmUmAmU	1495
SNCA-1203	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmUmUrUrUrUrUmArAmUrUrCrUrCrArCrCrArUmU rUmAmUmA	1496
SNCA-1204	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmGmUmUrUrUrArUrUrUmUrAmArUrUrCrUrCrArCrAmU rUmUmAmU	1497
SNCA-1205	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmCmGmUrUrUrUrArUrUmUrUmArArUrUrCrUrCrArCrAmA rUmUmUmA	1498
SNCA-1206	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmCmGrUrUrUrArUmUrUmUrArArUrUrCrUrCrArCmC rAmUmUmU	1499
SNCA-1207	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmCrGrUrUrUrAmUrUmUrUrArArUrUrCrUrCrAmC rCmAmUmU	1500
SNCA-1208	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmAmArCrUrUrUrUmArUmUrUrUrArArUrUrCrUrCmA rCmCmAmU	1501
SNCA-1250	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmArArUrUrGrArGmArUmGrGrGrArUrArArArAmU rAmAmAmA	1502
SNCA-1252	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrArUrArGrUrGmArGmArUrGrGrGrArUrArAmA rAmUmAmA	1503
SNCA-1253	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmUrUrUrArArGrUmGrAmGrArUrGrGrGrArUrAmA rAmAmUmA	1504
SNCA-1254	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmArUrUrArArGmUrGmArGrArUrGrGrGrArUrAmA rAmAmAmU	1505
SNCA-1255	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmUmUrArUrUrArAmGrUmGrArGrArUrGrGrGrArUmA rAmAmAmA	1506

SNCA-1256	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmUrUrUrUrArAmArGmUrGrArGrArUrGrGrGmAm UrAmAmAmA	1507
SNCA-1257	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmArUrUrArUrUrAmArAmGrUrGrArGrArUrGrGrGmA rUmAmAmA	1508
SNCA-1258	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrArUrUrArUrUmArAmArGrUrGrArGrArUrGrGm GrAmUmAmA	1509
SNCA-1259	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmUmUrUrUrUrUrArUmUrAmArArGrUrGrArGrArUrGm GrGmAmUmA	1510
SNCA-1260	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrUrUrArUrUrAmUrUmArArArGrUrGrArGrAmG rGmGmAmU	1511
SNCA-1261	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmUmUrUrUrUrArUrUmArUmUrArArArGrUrGrArGrAmU rGmGmGmA	1512
SNCA-1262	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmAmUrUrUrUrArUmUrAmUrUrArArArGrUrGrArGmA rUmGmGmG	1513
SNCA-1263	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmGmArUrUrUrUrAmUrUmArUrUrArArArGrUrGrAmG rAmUmGmG	1514
SNCA-1264	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mCmAmUmGrArUrUrUrUmArUmUrArUrUrArArArGrUrGmA rGmAmUmG	1515
SNCA-1265	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmUrGrUrUrUrUmUrAmUrUrArUrUrArArArGrUmG rAmGmAmU	1516
SNCA-1266	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmCmArUrUrArUrUrUmUrUmArUrUrArUrUrArArGmU rGmAmGmA	1517
SNCA-1267	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmGmCrArUrGrArUrUmUrUmUrArUrUrArUrUrArAmG rUmGmAmG	1518
SNCA-1351	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmCmUrArUrArArUrUmCrCmUrCrCrUrUrCrUrCrAmA rAmUmGmG	1519
SNCA-1365	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmUmUmUrUrUrUrCrUrAmCrCmUrCrUrUrCrUrArArAmU rUmCmCmU	1520
SNCA-1372	Hebra de	mAmUmGmUrUrUrCrArUrUmUrUmCrUrCrUrArCrCrUrCrUmU	1521

	antisentido de 27meros modificada	rCmUmAmA	
SNCA-1373	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmAmUmGrUrUrCrCrArUmUrUmUrCrUrCrUrArCrCrUrCmU rUmCmUmA	1522
SNCA-1374	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmAmUrGrUrUrCrCrAmUrUmUrUrCrUrCrUrArCrCrUmC rUmUmCmU	1523
SNCA-1375	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmUmAmArUrUrUrCrCmArUmUrUrUrCrUrCrUrArCrCmU rCmUmUmC	1524
SNCA-1376	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmUmArArUrGrUrUrCmCrAmUrUrUrUrCrUrCrUrArCmC rUmCmUmU	1525
SNCA-1377	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmGmUmUrArUrUrGrUrUmCrCmArUrUrUrUrCrUrCrUrAm CrCmUmCmU	1526
SNCA-1379	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmGmGrUrUrArArUrGmUrUmCrCrArUrUrUrUrCrUrCm UrAmCmCmU	1527
SNCA-1380	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmAmGmGrGrUrUrArArUmGrUmUrCrCrArUrUrUrUrCrUm CrUmAmCmC	1528
SNCA-1381	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmAmGrGrUrUrUrArAmUrGmUrUrCrCrArUrUrUrUrCm UrCmUmAmC	1529
SNCA-1382	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmGmUmArGrUrGrUrUrAmArUmGrUrUrCrCrArUrUrUm CrUmCmUmA	1530
SNCA-1383	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmUmGmUrArUrGrGrUrUmArAmUrGrUrUrCrCrArUrUm UrCmUmCmU	1531
SNCA-1384	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mAmGmUmGrUrUrGrGrUmUrAmArUrGrUrUrCrCrArUrUm UrUmCmUmC	1532
SNCA-1385	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmAmGmUrGrUrArGrGrGmUrUmArArUrGrUrUrCrCrArUm UrUmUmCmU	1533
SNCA-1388	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mUmCmCmGrArUrUrGrUrAmGrGmGrUrUrArArUrGrUrUrCm CrAmUmUmU	1534
SNCA-1428	Hebra de antisentido de	mCmAmUmArCrUrArArArAmCrAmCrArCrUrUrCrUrGrGrCmA rGmUmGmU	1535

	27meros modificada		
SNCA-1429	Hebra de antisentido de 27meros modificada	mGmCmAmUrArUrCrArArAmArCmArCrArCrUrUrCrUrGrGmC rAmGmUmG	1536
SNCA-0227	Hebra de sentido de 36meros	UGGUGUAAAGGAAUUCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1537
SNCA-0228	Hebra de sentido de 36meros	GGUGUAAAGGAAUUCAUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1538
SNCA-0242	Hebra de sentido de 36meros	CAUUGCCAUGGAUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1539
SNCA-0244	Hebra de sentido de 36meros	UUAGCCAUGGAUGUAUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1540
SNCA-0248	Hebra de sentido de 36meros	CCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1541
SNCA-0254	Hebra de sentido de 36meros	AUGUAUUC AUGAAAGGACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1542
SNCA-0342	Hebra de sentido de 36meros	AAAGACAAAAGAGGGUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1543
SNCA-0351	Hebra de sentido de 36meros	AGAGGGUGUUCUCUAUGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1544
SNCA-0421	Hebra de sentido de 36meros	AAGACCAAAGAGCAAGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1545
SNCA-0426	Hebra de sentido de 36meros	CAAAGAGCAAGUGACAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1546
SNCA-0434	Hebra de sentido de 36meros	AAGUGACAAUUGUUGGAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1547
SNCA-0657	Hebra de sentido de 36meros	CGAACCUGAAGCCUAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1548
SNCA-0675	Hebra de sentido de 36meros	AAUAUCUUUGCUCUCCAGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1549
SNCA-0737	Hebra de sentido de 36meros	AGUCCAAUGUGCCCAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1550
SNCA-0751	Hebra de sentido de 36meros	CAGUCAUGACAUUUCUCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1551
SNCA-0757	Hebra de sentido de 36meros	UGACAUUUCUCAAGUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1552
SNCA-0801	Hebra de sentido de 36meros	CAGCAGUGAUUGAAGUAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1553
SNCA-0291	Hebra de sentido de 36meros	GAUGUAUUC AUGAAAGGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1554
SNCA-0986	Hebra de sentido de 36meros	UGUUGCUGUUGUUCAGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1555
SNCA-1034	Hebra de sentido de	AGAUUUUUAGGUGUCUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1556

	36meros		
SNCA-1043	Hebra de sentido de 36meros	GGUGUCUUUUAUAGAUACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1557
SNCA-0230	Hebra de sentido de 36meros	UGUAAAGGAUUAUAGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1558
SNCA-0250	Hebra de sentido de 36meros	AUGGAUGUAUUAUGAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1559
SNCA-0429	Hebra de sentido de 36meros	AGAGCAAGUGACAAAUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1560
SNCA-0642	Hebra de sentido de 36meros	AGGGUAUCAAGACUACGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1561
SNCA-0676	Hebra de sentido de 36meros	AUAUCUUUGCUCCCAGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1562
SNCA-0730	Hebra de sentido de 36meros	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1563
SNCA-0752	Hebra de sentido de 36meros	AGUCAUGACAUUUCUCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1564
SNCA-0760	Hebra de sentido de 36meros	CAUUUCUCAAGUUUUUACAGCAGCCGAAAGGCUGC	1565
SNCA-0800	Hebra de sentido de 36meros	UCAGCAGUGAUUGAAGUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1566
SNCA-0892	Hebra de sentido de 36meros	GUGCUGUGGAUUUUGUGGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	1567
SNCA-0893	Hebra de sentido de 36meros	UGCUGUGGAUUUUGUGGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	1568
SNCA-0995	Hebra de sentido de 36meros	UGUUCAGAAGUUGUUAGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	1569
SNCA-1003	Hebra de sentido de 36meros	AGUUGUUAGUGAUUUGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1570
SNCA-1048	Hebra de sentido de 36meros	CUUUUAAUGAUACUGUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1571
SNCA-0227	Hebra de antisentido de 22meros	UAAUGAAUCCUUUACACCAGG	1572
SNCA-0228	Hebra de antisentido de 22meros	UUAUGAAUCCUUUACACCGG	1573
SNCA-0242	Hebra de antisentido de 22meros	UAAUACAUCCAUGGCUAAUGGG	1574
SNCA-0244	Hebra de antisentido de 22meros	UUGAAUACAUCCAUGGCUAAGG	1575

SNCA-0248	Hebra de antisentido de 22meros	UUUCAUGAAUACAUCCAUGGGG	1576
SNCA-0254	Hebra de antisentido de 22meros	UAGUCCUUUCAUGAAUACAUGG	1577
SNCA-0342	Hebra de antisentido de 22meros	UAACACCCUCUUUUGUCUUUGG	1578
SNCA-0351	Hebra de antisentido de 22meros	UUACAUAGAGAACACCCUCUGG	1579
SNCA-0421	Hebra de antisentido de 22meros	UUCACUUGCUCUUUGGUCUUGG	1580
SNCA-0426	Hebra de antisentido de 22meros	UAUUUGUCACUUGCUCUUUGGG	1581
SNCA-0434	Hebra de antisentido de 22meros	UCCUCCAACAUUUGUCACUUGG	1582
SNCA-0657	Hebra de antisentido de 22meros	UUUCUUAGGCUUCAGGUUCGGG	1583
SNCA-0675	Hebra de antisentido de 22meros	UACUGGGAGCAAAGAUAUUGG	1584
SNCA-0737	Hebra de antisentido de 22meros	UGACUGGGCACAUUGGAACUGG	1585
SNCA-0751	Hebra de antisentido de 22meros	UUUGAGAAAUGUCAUGACUGGG	1586
SNCA-0757	Hebra de antisentido de 22meros	UAAAACUUUGAGAAAUGUCAGG	1587
SNCA-0801	Hebra de antisentido de 22meros	UGAUACUUCAAUCACUGCUGGG	1588
SNCA-0291	Hebra de antisentido de 22meros	UGUCCUUUCAUGAAUACAUCGG	1589
SNCA-0986	Hebra de	UCUUCUGAACAAACAGCAACAGG	1590

	antisentido de 22meros		
SNCA-1034	Hebra de antisentido de 22meros	UAAAAGACACCUAAAAAUCUGG	1591
SNCA-1043	Hebra de antisentido de 22meros	UAGUAUCAUUAAGACACCGG	1592
SNCA-0230	Hebra de antisentido de 22meros	UGCUAUGAAUCCUUUACAGG	1593
SNCA-0250	Hebra de antisentido de 22meros	UCUUUCAUGAAUACAUCCAUGG	1594
SNCA-0429	Hebra de antisentido de 22meros	UAACAUUUGUCACUUGCUCUGG	1595
SNCA-0642	Hebra de antisentido de 22meros	UUUCGUAGUCUUGAUACCCUGG	1596
SNCA-0676	Hebra de antisentido de 22meros	UAAACUGGGAGCAAAGAU AUGG	1597
SNCA-0730	Hebra de antisentido de 22meros	UCACAUUGGAACUGAGCACUGG	1598
SNCA-0752	Hebra de antisentido de 22meros	UUUUGAGAAAUGUCAUGACUGG	1599
SNCA-0760	Hebra de antisentido de 22meros	UGUAAAAACUUUGAGAAAUGGG	1600
SNCA-0800	Hebra de antisentido de 22meros	UAUACUUCAAUCACUGCUGAGG	1601
SNCA-0892	Hebra de antisentido de 22meros	UGCCACAAAUCCACAGCACGG	1602
SNCA-0893	Hebra de antisentido de 22meros	UAGCCACAAAUCCACAGCAGG	1603
SNCA-0995	Hebra de antisentido de	UCACUAACAACUUCUGAACAGG	1604

	22meros		
SNCA-1003	Hebra de antisentido de 22meros	UUAGCAAUUCACUAACAACUGG	1605
SNCA-1048	Hebra de antisentido de 22meros	UUAGACAGUAUCAUAAAAAGGG	1606
SNCA-0227	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fG][mU][fG][mU][mA][fA][mA][fG][mG][fA][fA][mU][fU][mC][fA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1607
SNCA-0228	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mGs][mG][fU][mG][fU][mA][mA][fA][mG][fG][mA][fA][fU][mU][fC][mA][fU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1608
SNCA-0242	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mA][fU][mU][fA][mG][mC][fC][mA][fU][mG][fG][fA][mU][fG][mU][fA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1609
SNCA-0244	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mU][fA][mG][fC][mC][mA][fU][mG][fG][mA][fU][fG][mU][fA][mU][fU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1610
SNCA-0248	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mC][fA][mU][fG][mG][mA][fU][mG][fU][mA][fU][fU][mC][fA][mU][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1611
SNCA-0254	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mU][fG][mU][fA][mU][mU][fC][mA][fU][mG][fA][fA][mA][fG][mG][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1612
SNCA-0342	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mA][fA][mG][fA][mC][mA][fA][mA][fA][mG][fA][fG][mG][fG][mU][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1613
SNCA-0351	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fA][mG][fG][mG][mU][fG][mU][fU][mC][fU][fC][mU][fA][mU][fG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1614
SNCA-0421	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mA][fG][mA][fC][mC][mA][fA][mA][fG][mA][fG][fC][mA][fA][mG][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1615

SNCA-0426	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mA][fA][mA][fG][mA][mG][fC][mA][fA][mG][fU][fG][mA][fC][mA][fA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1616
SNCA-0434	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mA][fG][mU][fG][mA][mC][fA][mA][fA][mU][fG][fU][mU][fG][mG][fA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1617
SNCA-0657	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mG][fA][mA][fC][mC][mU][fG][mA][fA][mG][fC][fC][mU][fA][mA][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1618
SNCA-0675	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mA][fU][mA][fU][mC][mU][fU][mU][fG][mC][fU][fC][mC][fC][mA][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1619
SNCA-0737	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fU][mU][fC][mC][mA][fA][mU][fG][mU][fG][fC][mC][fC][mA][fG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1620
SNCA-0751	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mA][fG][mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1621
SNCA-0757	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fA][mC][fA][mU][mU][fU][mC][fU][mC][fA][fA][mA][fG][mU][fU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1622
SNCA-0801	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mA][fG][mC][fA][mG][mU][fG][mA][fU][mU][fG][fA][mA][fG][mU][fA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1623
SNCA-0291	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mGs][mA][mU][mG][mU][mA][mU][fU][fC][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1624
SNCA-0986	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fU][mU][fG][mC][mU][fG][mU][fU][mG][fU][fU][mC][fA][mG][fA][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1625
SNCA-1034	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fA][mU][fU][mU][mU][fU][mA][fG][mG][fU][fG][mU][fC][mU][fU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc]	1626

		GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
SNCA-1043	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mGs][mG][fU][mG][fU][mC][mU][fU][mU][fA][fU][mG][fA][mU][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1627
SNCA-0230	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fU][mA][fA][mA][mG][fG][mA][fA][mU][fU][fC][mA][fU][mU][fA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1628
SNCA-0250	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mU][fG][mG][fA][mU][mG][fU][mA][fU][mU][fC][fA][mU][fG][mA][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1629
SNCA-0429	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fA][mG][fC][mA][mA][fG][mU][fG][mA][fC][fA][mA][fA][mU][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1630
SNCA-0642	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fG][mG][fU][mA][mU][fC][mA][fA][mG][fA][fC][mU][fA][mC][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1631
SNCA-0676	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mU][fA][mU][fC][mU][mU][fU][mG][fC][mU][fC][fC][mC][fA][mG][fU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1632
SNCA-0730	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fU][mG][fC][mU][mC][fA][mG][fU][mU][fC][fC][mA][fA][mU][fG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1633
SNCA-0752	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mC][fA][mU][fU][fU][mC][fU][mC][fA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1634
SNCA-0760	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mA][fU][mU][fU][mC][mU][fC][mA][fA][mA][fG][fU][mU][fU][mU][fU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1635
SNCA-0800	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mC][fA][mG][fC][mA][mG][fU][mG][fA][mU][fU][fG][mA][fA][mG][fU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad emA-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1636
SNCA-0892	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mGs][mU][fG][mC][fU][mG][mU][fG][mG][fA][mU][fU][fU][mU][fG][mU][fG][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ad	1637

		emA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
SNCA-0893	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fC][mU][fG][mU][mG][fG][mA][fU][mU][fU][fU][mG][fU][mG][fG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1638
SNCA-0995	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mUs][mG][fU][mU][fC][mA][mG][fA][mA][fG][mU][fU][fG][mU][fU][mA][fG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1639
SNCA-1003	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mAs][mG][fU][mU][fG][mU][mU][fA][mG][fU][mG][fA][fU][mU][fU][mG][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1640
SNCA-1048	Hebra de sentido de 36meros modificada	[mCs][mU][fU][mU][fU][mA][mA][fU][mG][fA][mU][fA][fC][mU][fG][mU][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1641
SNCA-0227	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fA][fU][fG][mA][fA][mU][mU][fC][mC][mU][mU][fU][mA][fC][mA][mC][fC][mAs][mGs][mG]	1642
SNCA-0228	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fA][fA][fU][mG][fA][mA][mU][fU][mC][mC][mU][fU][mU][fA][mC][mA][fC][mCs][mGs][mG]	1643
SNCA-0242	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fA][fU][fA][mC][fA][mU][mC][fC][mA][mU][mG][fG][mC][fU][mA][mA][fU][mGs][mGs][mG]	1644
SNCA-0244	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fG][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fU][mC][mC][mA][fU][mG][fG][mC][mU][fA][mAs][mGs][mG]	1645
SNCA-0248	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fC][fA][mU][fG][mA][mA][fU][mA][mC][mA][fU][mC][fC][mA][mU][fG][mGs][mGs][mG]	1646
SNCA-0254	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fG][fU][fC][mC][fU][mU][mU][fC][mA][mU][mG][fA][mA][fU][mA][mC][fA][mUs][mGs][mG]	1647
SNCA-0342	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fA][fC][fA][mC][fC][mC][mU][fC][mU][mU][fU][mG][fU][mC][mU][fU][mUs][mGs][mG]	1648
SNCA-0351	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fA][fC][fA][mU][fA][mG][mA][fG][mA][mA][mC][fA][mC][fC][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]	1649
SNCA-0421	Hebra de	[MeFosfonato-4O-	1650

	antisentido de 22meros modificada	mUs][fUs][fC][fA][fC][mU][fU][mG][mC][fU][mC][mU][mU][fU][mG][fG][mU][mC][fU][mUs][mGs][mG]	
SNCA-0426	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fU][fU][fU][mG][fU][mC][mA][fC][mU][mU][mG][fC][mU][fC][mU][mU][fU][mGs][mGs][mG]	1651
SNCA-0434	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fCs][fC][fU][fC][mC][fA][mA][mC][fA][mU][mU][mU][fG][mU][fC][mA][mC][fU][mUs][mGs][mG]	1652
SNCA-0657	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fU][fC][fU][mU][fA][mG][mG][fC][mU][mU][mC][fA][mG][fG][mU][mU][fC][mGs][mGs][mG]	1653
SNCA-0675	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fA][fC][fU][mG][fG][mG][mA][fG][mC][mA][mA][fA][mG][fA][mU][mA][fU][mUs][mGs][mG]	1654
SNCA-0737	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fA][fC][fU][mG][fG][mG][mC][fA][mC][mA][mU][fU][mG][fG][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	1655
SNCA-0751	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]	1656
SNCA-0757	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fA][fA][fA][mC][fU][mU][mU][fG][mA][mG][mA][fA][mA][fU][mG][mU][fC][mAs][mGs][mG]	1657
SNCA-0801	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fA][fU][fA][mC][fU][mU][mC][fA][mA][mU][mC][fA][mC][fU][mG][mC][fU][mGs][mGs][mG]	1658
SNCA-0291	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fUs][fC][fC][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mG][mA][fA][mU][mA][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1659
SNCA-0986	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fCs][fU][fU][fC][mU][fG][mA][mA][fC][mA][mA][mC][fA][mG][fC][mA][mA][fC][mAs][mGs][mG]	1660
SNCA-1034	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fA][fA][fA][mG][fA][mC][mA][fC][mC][mU][mA][fA][mA][fA][mA][mU][fC][mUs][mGs][mG]	1661
SNCA-1043	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fG][fU][fA][mU][fC][mA][mU][fU][mA][mA][mA][fA][mG][fA][mC][mA][fC][mCs][mGs][mG]	1662
SNCA-0230	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fC][fU][fA][mA][fU][mG][mA][fA][mU][mU][mC][fC][mU][fU][mU][mA][fC][mAs][mGs][mG]	1663
SNCA-0250	Hebra de antisentido de	[MeFosfonato-4O- mUs][fCs][fU][fU][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mA][mU][mA][fC][m	1664

	22meros modificada	A][fU][mC][mC][fA][mUs][mGs][mG]	
SNCA-0429	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fA][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fU][mC][mA][mC][fU][m U][fG][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]	1665
SNCA-0642	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fU][fC][fG][mU][fA][mG][mU][fC][mU][mU][mG][fA][m U][fA][mC][mC][fC][mUs][mGs][mG]	1666
SNCA-0676	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fA][fA][fC][mU][fG][mG][mG][fA][mG][mC][mA][fA][m A][fG][mA][mU][fA][mUs][mGs][mG]	1667
SNCA-0730	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fCs][fA][fC][fA][mU][fU][mG][mG][fA][mA][mC][mU][fG][m A][fG][mC][mA][fC][mUs][mGs][mG]	1668
SNCA-0752	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fU][fU][fG][mA][fG][mA][mA][fA][mU][mG][mU][fC][m A][fU][mG][mA][fC][mUs][mGs][mG]	1669
SNCA-0760	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fU][fA][fA][mA][fA][mA][mA][mC][fU][mU][mU][mG][fA][m G][fA][mA][mA][fU][mGs][mGs][mG]	1670
SNCA-0800	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fU][fA][fC][mU][fU][mC][mA][fA][mU][mC][mA][fC][m U][fG][mC][mU][fG][mAs][mGs][mG]	1671
SNCA-0892	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fGs][fC][fC][fA][mC][fA][mA][mA][fA][mU][mC][mC][fA][m C][fA][mG][mC][fA][mCs][mGs][mG]	1672
SNCA-0893	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fAs][fG][fC][fC][mA][fC][mA][mA][fA][mA][mU][mC][fC][m A][fC][mA][mG][fC][mAs][mGs][mG]	1673
SNCA-0995	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fCs][fA][fC][fU][mA][fA][mC][mA][fA][mC][mU][mU][fC][m U][fG][mA][mA][fC][mAs][mGs][mG]	1674
SNCA-1003	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mA][mU][fC][mA][mC][mU][fA][m A][fC][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	1675
SNCA-1048	Hebra de antisentido de 22meros modificada	[MeFosfonato-4O- mUs][fUs][fA][fG][fA][mC][fA][mG][mU][fA][mU][mC][mA][fU][m U][fA][mA][mA][fA][mGs][mGs][mG]	1676
Secuencia de ARNm de SNCA humano	NM_000345,3	AGGAGAAGGAGAAGGAGGAGGAGGACTAGGAGGAGGAGGAC GGCGACGACCAGAAGGGGCCCAAGAGAGGGGGCGAGC GACCGAGCGCCGCGACGCGGAAGTGAGGTGCGTGCGG GCTGCAGCGCAGACCCCGGCCCGGCCCTCCGAGAGCG TCCTGGGCGCTCCCTCACGCCTTGCCCTTCAAGCCTTCTG CCTTTCCACCCTCGTGAGCGGAGAACTGGGAGTGGCCAT	1677

		TCGACGACAGTGTGGTGTAAGGAATTCATTAGCCATGG ATGTATTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAG TTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAACAGGGTGTGGCAG AAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTCTCTATGTAG GCTCCAAAACCAAGGAGGGAGTGGTGCATGGTGTGGCA ACAGTGGCTGAGAAGACCAAAGAGCAAGTGACAAATGTT GGAGGAGCAGTGGTGACGGGTGTGACAGCAGTAGCCCA GAAGACAGTGGAGGGAGCAGGGAGCATTGCAGCAGCCA CTGGCTTTGTCAAAAAGGACCAGTTGGGCAAGAATGAAG AAGGAGCCCCACAGGAAGGAATTCTGGAAGATATGCCTG TGGATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGA AGGGTATCAAGACTACGAACCTGAAGCCTAAGAAATATCT TTGCTCCAGTTTCTTGAGATCTGCTGACAGATGTTCCAT CCTGTACAAGTGTCTCAGTTCCAATGTGCCCAGTCATGACA TTTCTCAAAGTTTTTACAGTGTATCTCGAAGTCTTCCATCA GCAGTGATTGAAGTATCTGTACCTGCCCCACTCAGCATT TCGGTGCTTCCCTTTCACTGAAGTGAATACATGGTAGCAG GGTCTTTGTGTGCTGTGGATTTTGTGGCTTCAATCTACGA TGTTAAACAAATTAACCAACCTAAGTGAAGTACTACCACTTAT TTCTAAATCCTCACTATTTTTTTGTTGCTGTTGTTTCTGAGAAG TTGTTAGTGATTTGCTATCATATATTATAAGATTTTTAGGT GTCTTTTAATGATACTGTCTAAGAATAATGACGTATTGTGA AATTTGTTAATATATATAATACTTAAAAATATGTGAGCATG AAACTATGCACCTATAAATACTAAATATGAAATTTTACCAT TTTGCGATGTGTTTTATTCACTTGTGTTTGTATATAAATGG TGAGAATTAATAAATAAACGTTATCTCATTGCAAAAATATTT TATTTTTATCCCATCTCACTTTAATAATAAATAATCATGCTTA TAAGCAACATGAATTAAGAACTGACACAAAGGACAAAAAT ATAAAGTTATTAATAGCCATTTGAAGAAGGAGGAATTTTA GAAGAGGTAGAGAAAATGGAACATTAACCCTACACTCGG AATTCCTGAAGCAACACTGCCAGAAGTGTGTTTTGGTAT GCACTGGTTCCTTAAGTGGCTGTGATTAATTATTGAAAGT GGGGTGTGAAGACCCCACTACTATTGTAGAGTGGTCT ATTTCTCCCTTCAATCCTGTCAATGTTTGCTTTACGTATTT TGGGGAAGTGTGTTTGATGTGTATGTGTTTATAATTGTTA TACATTTTTAATTGAGCCTTTTATTAACATATATTGTTATTT TTGTCTCGAAATAATTTTTTAGTTAAATCTATTTTGTCTGA TATTGGTGTGAATGCTGTACCTTTCTGACAATAAATAATAT TCGACCATGAATAAAAAAAAAAAAAAGTGGGTTCCCGGG AACTAAGCAGTGTAGAAGATGATTTTGAAGTACACCCTCCT TAGAGAGCCATAAGACACATTAGCACATATTAGCACATTC AAGGCTCTGAGAGAATGTGGTAACTTTGTTTAACTCAGC ATTCCTCACTTTTTTTTTTAAATCATCAGAAATCTCTCTCT CTCTCTCTCTTTTTCTCTCGCTCTCTTTTTTTTTTTTTTTT	
--	--	---	--

		ACAGGAAATGCCTTTAAACATCGTTGGAACCTACCAGAGTC ACCTTAAAGGAGATCAATTCTCTAGACTGATAAAAATTTCA TGGCCTCCTTTAAATGTTGCCAAATATATGAATTCTAGGAT TTTTCTTAGGAAAGGTTTTCTCTTTCAGGGAAGATCTAT TAACTCCCCATGGGTGCTGAAAATAAACTTGATGGTGA AACTCTGTATAAATTAATTTAAAAATTATTTGGTTTCTCTT TTAATTATTCTGGGGCATAGTCATTTCTAAAAGTCACTAGT AGAAAGTATAATTTCAAGACAGAATATTCTAGACATGCTA GCAGTTTATATGTATTCATGAGTAATGTGATATATATTGGG CGCTGGTGAGGAAGGAAGGAGGAATGAGTGACTATAAG GATGGTTACCATAGAACTTCCTTTTTTACCTAATTGAAGA GAGACTACTACAGAGTGCTAAGCTGCATGTGTCATCTTAC ACTAGAGAGAAATGGTAAGTTTCTTGTTTTATTTAAGTTAT GTTTAAGCAAGGAAAGGATTTGTTATTGAACAGTATATTTT AGGAAGGTTAGAAAGTGGCGGTTAGGATATATTTTAAATC TACCTAAAGCAGCATATTTTAAAAATTTAAAGTATTGGTA TTAAATTAAGAAATAGAGGACAGAACTAGACTGATAGCAG TGACCTAGAACAATTTGAGATTAGGAAAGTTGTGACCATG AATTTAAGGATTTATGTGGATACAAATTCTCCTTTAAAGTG TTTCTTCCCTTAATATTTATCTGACGGTAATTTTGGAGCAG TGAATTACTTTATATATCTTAATAGTTTATTTGGGACCAAA CACTTAAACAAAAAGTTCTTTAAGTCATATAAGCCTTTTCA GGAAGCTTGTCTCATATTTCACTCCCGAGACATTCACCTGC CAAGTGGCCTGAGGATCAATCCAGTCCTAGGTTTATTTTG CAGACTTACATTCTCCCAAGTTATTCAGCCTCATATGACT CCACGGTCGGCTTTACCAAAACAGTTCAGAGTGCACTTT GGCACACAATTGGGAACAGAACAACTAATGTGTGGTTTG GTATTCCAAGTGGGGTCTTTTTTCAAGTCTCTGCACTAGT GTGAGATGCAACATGTTTCCTCATCTTTCTGGCTTATCC AGTATGTAGCTATTTGTGACATAATAAATATATACATATAT GAAAATA	
Secuencia de ARNm de SNCA de ratón	NM_001042451,2	AGATACCCACAGCCCTCACGCACCGCACCTCCAACCAAC CCGTCCCCTCCCTAGGAAGAGGAGCGAAGGCACGAGGC AGGCGAGGGGCGGGGAGAGGCGCTGACAAATCAGCTGC GGGGGCGACGTGAAGGAGCCAGGGAGCCAGAGCGCCC GGCAGCAGGCAGCAGACGGCAGGAGACCAGCAGGTGTT CCCCCTGCCCCTGCCTGCCCTTGCTCTTTTATTGAAATT AGATTGGGGAACAGGAAGAATCGGAGTTCTTCAGAAG CCTAGGGAGCCGTGTGGAGCAAAAATACATCTTTAGCCA TGGATGTGTTTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGG GAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAGCAGGGTGTGG CAGAGGCAGCTGGAAGACAAAAGAGGGAGTCCTCTATG TAGGTTCCAAAACCTAAGGAAGGAGTGGTTCATGGAGTGA CAACAGTGGCTGAGAAGACCAAGAGCAAGTGACAAATG	1678

		TTGGAGGAGCAGTGGTGACTGGTGTGACAGCAGTCGCTC AGAAGACAGTGGAGGGAGCTGGGAATATAGCTGCTGCCA CTGGCTTTGTCAAGAAGGACCAGATGGGCAAGGGTGAG GAGGGGTACCCACAGGAAGGAATCCTGGAAGACATGCCT GTGGATCCTGGCAGTGAGGCTTATGAAATGCCTTCAGAG GAAGGCTACCAAGACTATGAGCCTGAAGCCTAAGAATGT CATTGCACCCAATCTCCTAAGATCTGCCGGCTGCTCTTCC ATGGCGTACAAGTGCTCAGTTCCAATGTGCCCAGTCATG ACCTTTTCTCAAAGCTGTACAGTGTGTTTCAAAGTCTTCC ATCAGCAGTGATCGGCGTCCTGTACCTGCCCCCTCAGCAT CCCGGTGCTCCCTCTCACTACAGTGAAAACCTGGTAGC AGGGTCTTGTGTGCTGTGGATATTGTTGTGGCTTCACACT TAAATTGTTAGAAGAACTTAAACACCTAAGTGACTACC ACTTATTTCTAAATCTTCATCGTTTTCTTTTGTGTGCTGTTT TTAAGAAGTTGTGATTTGCTCCAAGAGTTTTAGGTGTCTT GAATGACTCTTCTGTCTAAGAATGATGTGTTGTGAAATTT GTTAATATATATTTTAAATTATGTGAGCATGAGACTATGC ACCTATAAATATTAATTTATGAATTTTACAGTTTTGTGATGT GTTTTATTAACCTGTGTTTGTATATAAATGGTGGAATAA AATAAAATATTATCCATTGCAAAATCAAAAAAAAAAAAAA AAA	
Secuencia de ARNm de SNCA de mono	XM_005555420,2	CCTTGCGCGGCCAGGCAGGCGGCTGGAATTGGTGGTTC ACCCTGCGCCCCCTGCCCCATCCCCATCCGAGATAGGGA ACGAAGAGCACGCTGCAGGGAAAGCAGCGAGCGCTGGG AGGGGAGCGTGAGAGGCGCTGACAAATCAGCGGTGGG GGCGGAGAGCCGAGGAGAAGGAGAAGGAGGAGGACGA GGAGGAGGAGGACGGCGACGACCAGAAGGGGGCCCCGAG AGAGGGGGCGAGCGACCGAGCGCCGCGACGCGGGAGT GAGGTGCGTGCGGGCTGCAGCGCAGACCCCGGCCCGG CCCCTCCGAGAGCGTCCTGAGCGCTCCCTCACGCCTTCC CTTCAAACCTTCTGCCTTTTTCTCCATCCTCGTGAGCGGA GAACTGGGAGTGGCCATTCGACGACAGTGTGGTGTAAG GAATTCATTAGCCATGGATGTATTCATGAAAGGACTTTCA AAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAAC CAAACAGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGA GGGTGTTCTCTATGTAGGCTCCAAAACCAAGGAGGGAGT GGTGACGGTGTGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAAAG AGCAAGTGACAAATGTTGGAGGAGCGGTGGTGACGGGT GTGACAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGGAGCAGG GAGCATTGCAGCAGCCACTGGCTTCATCAAAAAGGACCA GTTGGGCAAGAATGAAGAAGGAGCCCCACAGGAAGGAAT TCTACAAGATATGCCTGTGGATCCTGACAATGAGGCTTAT GAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTACGAACCT GAAGCCTAAGAAATATCTTTGCTCCCAGTTTCTTGAGATC	1679

		TGCTGACAGACGTTCCATCTTGTACAAGTGCTCAGTTCCA ATGTGCCCAGTCATGACATTTCTCAAAGTTTTTACAGTATA TTTTGAAGTCTTCCATCAGCAGTGATTGAAGTATCTGTAC CTGCCCCCATTGAGCATTTTCGGTGCTTCCCTTTCAGTAA GTGAATACATGGTAGCAGGGTCTTTGTGTGCTGTGGATT TGTGGCTTCAATCTATGATGTTAAACAATTTAAAAACACC TAAGTGACTACCACTTATTTCTAAATCCTCACTATTTTTTT GTTGCTGTTGTTGAGAAGTTGTTAGTGATTGCTATCGTA TATTATAAGATTTTTAGGTGTCTTTTAATGATACTGTCTAA GAATAATGATGTATTGTGAAATTTGTTAATATATATAATAC TTAAAAGTATGTGAGCATGAACTATGCACCTATAAATACT AACTATGAAATTTTACCGTTTTGTGATGTGTTTTATTAAC TGTGTTTGTATATAAATGGTGAGAATTAATAAATAAATGTCG TCTCATTGCAAAACAAAAATTTATTTTTATCCCATCTCACTTT AATAATAAAAATCTTGCTTATAAGCAACATGCATTGAGAAC TGACACAATGGACATAAAGTTATTAATAGGCATTTGAAGA AGGAGGAATTTAGAAGAGGTAGAGAAAATGGAACATTAA CCCTACACTGGGAATTCCTGAAGCAGCACTGCCAGAAG TGTGTTTTGTGGTGCCTTAAGTGGCTGTGATAAAAAAAAA AAAAAGTGGGCTCCAGGGAACGAAGCAGTGTAAGATG ATTTTGACTACATCCTCCTTAGAGATCCATGAGACACTTTA GCACATATTAGCACATTCAAGGCTCTGAGACAAATGTGGTT AACTTAGTTTAACTCAGCAGTCCCCACTAAAAAAAAAAAA ATCATCAAAAATTCTCTCTCTATTCTTTTTCTCTCGCT CCCCTTTTTTCCAGGAAATGCCTTTAAACACCTTTGGGAA CTATCAGGATCACCTTAAAGAAGATCAGTTCTCCAGACTG ATAAAAATTTATGATCTCTTTTAAATGTTGCCAAATATAT GAATTCTAGGATTTTTCTTGGAAGGTTTTTCTCTTTCA GGGAAGATCTATTAACCTCCCATGGGTGCTGAAAATAAAC TTGATGGTGAAAAATTCTATATAAATTAATTTAAATTTTTT TGGTTTCTCTTTTTAATTATTCTGGGGCATAGTCATTTTA AAAGTCACTAGTAGAAAGTATAATTTCAAGACAGAATATTC TAGACATGCTAGCAGTTTATATGTATTCATGAGTAATGTG ATATATATTGGGCACTGGTGAGGCAGGAAGGAGGAATGA GTGACTATAAGGATGGTTACCATAGAACTTCCTTTTTTAC CTAATTGAAAAGCGACTACTACAGAGTGCTAAGCTGCATG TGTCATCTTACACTGGAGAGAAATGGTAAGTTTCTTGTTTT ATTTAAGTTATGTTTAAGCAAGGAAAGGATTTTTTATTGAA CAGTATATTTAGGAAGGTTAGAAAATAGCTGTTAGGATA TATTTTAAATCTACCTAAAGCAGCATATTTTAAAAAATTAG AAGTATTGGCATTAAATGAAGAAATAGAGGACAAAACTAG ACTGACAGCAATGACCCAGAACATTTTGAGATTAGTAAAG TTGTGACCATGAATTTAGGGATTTATGTGGATACAAATCT CCTTTAAAGTGTCTTCCCTTAATATTTATCTGGTAGTTA	
--	--	---	--

		TTTATGAGCAGTGAATTATTTTGTAGTTTATATATCTTAATA GTTTATTTGGGACCAAGCACTTAACAAAAAGTTCTATAAG TCATAGAAGCCTTTTCAGGAAGCTTGTCTCACATTCATTC CTGAGACTTTCACCTGCCAAGTGGCCTGAGGATCAATCC GGTCCTAGGTTTATTTTGCAGACATACATTCTCCCAAGTT ATTCAGCCTCATATGACTCCACAGTGGGCTTTACCAAAAC AGTTCAGAGTGCACCTTTGGCACACAATTGGGAGCAGAAC AATCTAATGTGTGGTTTGGTATTCCAAGTGGGGTCTTTTT CAGAATCTCTCCACTAGTGTGAGATGCAAATATGTTTCCT CATTTTTCTGGCTCATCCAGTATGTAGCTTTTTGTGACATA ATAAATATATACATATATGAAAATA	
Bucle de vástago		GCAGCCGAAAGGCUGC	1680
SNCA-0751	Hebra de sentido de 20meros	CAGUCAUGACAUUUCUCAA	1681
SNCA-0751	Hebra codificante de 20meros modificada	[ademCs-C ₁₆][mA][fG][mU][fC][mA][mU] [fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU] [fC][mAs][mAs][mA]	1682
SNCA-259	Hebra de sentido de 19meros	UUCAUGAAAGGACUUUCAA	1683
SNCA-260	Hebra de sentido de 19meros	UCAUGAAAGGACUUUCAA	1684
SNCA-261	Hebra de sentido de 19meros	CAUGAAAGGACUUUCAAAG	1685
SNCA-262	Hebra de sentido de 19meros	AUGAAAGGACUUUCAAAGG	1686
SNCA-263	Hebra de sentido de 19meros	UGAAAGGACUUUCAAAGGC	1687
SNCA-264	Hebra de sentido de 19meros	GAAAGGACUUUCAAAGGCC	1688
SNCA-285	Hebra de sentido de 19meros	GGAGGGAGUUGUGGCUGCU	1689
SNCA-288	Hebra de sentido de 19meros	GGGAGUUGUGGCUGCUGCU	1690
SNCA-289	Hebra de sentido de 19meros	GGAGUUGUGGCUGCUGCUG	1691
SNCA-290	Hebra de sentido de 19meros	GAGUUGUGGCUGCUGCUGA	1692
SNCA-292	Hebra de sentido de 19meros	GUUGUGGCUGCUGCUGAGA	1693
SNCA-293	Hebra de sentido de 19meros	UUGUGGCUGCUGCUGAGAA	1694
SNCA-294	Hebra de sentido de 19meros	UGUGGCUGCUGCUGAGAAA	1695

SNCA-295	Hebra de sentido de 19meros	GUGGCUGCUGCUGAGAAAA	1696
SNCA-296	Hebra de sentido de 19meros	UGGCUGCUGCUGAGAAAAC	1697
SNCA-297	Hebra de sentido de 19meros	GGCUGCUGCUGAGAAAACC	1698
SNCA-407	Hebra de sentido de 19meros	CAACAGUGGCUGAGAAGAC	1699
SNCA-408	Hebra de sentido de 19meros	AACAGUGGCUGAGAAGACC	1700
SNCA-409	Hebra de sentido de 19meros	ACAGUGGCUGAGAAGACCA	1701
SNCA-410	Hebra de sentido de 19meros	CAGUGGCUGAGAAGACCAA	1702
SNCA-411	Hebra de sentido de 19meros	AGUGGCUGAGAAGACCAAA	1703
SNCA-412	Hebra de sentido de 19meros	GUGGCUGAGAAGACCAAAG	1704
SNCA-413	Hebra de sentido de 19meros	UGGCUGAGAAGACCAAAGA	1705
SNCA-414	Hebra de sentido de 19meros	GGCUGAGAAGACCAAAGAG	1706
SNCA-415	Hebra de sentido de 19meros	GCUGAGAAGACCAAAGAGC	1707
SNCA-416	Hebra de sentido de 19meros	CUGAGAAGACCAAAGAGCA	1708
SNCA-417	Hebra de sentido de 19meros	UGAGAAGACCAAAGAGCAA	1709
SNCA-418	Hebra de sentido de 19meros	GAGAAGACCAAAGAGCAAG	1710
SNCA-419	Hebra de sentido de 19meros	AGAAGACCAAAGAGCAAGU	1711
SNCA-420	Hebra de sentido de 19meros	GAAGACCAAAGAGCAAGUG	1712
SNCA-421	Hebra de sentido de 19meros	AAGACCAAAGAGCAAGUGA	1713
SNCA-422	Hebra de sentido de 19meros	AGACCAAAGAGCAAGUGAC	1714
SNCA-423	Hebra de sentido de 19meros	GACCAAAGAGCAAGUGACA	1715
SNCA-424	Hebra de sentido de 19meros	ACCAAAGAGCAAGUGACAA	1716
SNCA-425	Hebra de sentido de 19meros	CCAAAGAGCAAGUGACAAA	1717

	19meros		
SNCA-426	Hebra de sentido de 19meros	CAAAGAGCAAGUGACAAAU	1718
SNCA-427	Hebra de sentido de 19meros	AAAGAGCAAGUGACAAAUG	1719
SNCA-428	Hebra de sentido de 19meros	AAGAGCAAGUGACAAAUGU	1720
SNCA-429	Hebra de sentido de 19meros	AGAGCAAGUGACAAAUGUU	1721
SNCA-430	Hebra de sentido de 19meros	GAGCAAGUGACAAAUGUUG	1722
SNCA-431	Hebra de sentido de 19meros	AGCAAGUGACAAAUGUUGG	1723
SNCA-432	Hebra de sentido de 19meros	GCAAGUGACAAAUGUUGGA	1724
SNCA-433	Hebra de sentido de 19meros	CAAGUGACAAAUGUUGGAG	1725
SNCA-434	Hebra de sentido de 19meros	AAGUGACAAAUGUUGGAGG	1726
SNCA-435	Hebra de sentido de 19meros	AGUGACAAAUGUUGGAGGA	1727
SNCA-436	Hebra de sentido de 19meros	GUGACAAAUGUUGGAGGAG	1728
SNCA-437	Hebra de sentido de 19meros	UGACAAAUGUUGGAGGAGC	1729
SNCA-725	Hebra de sentido de 19meros	GUACAAGUGCUCAGUUCCA	1730
SNCA-726	Hebra de sentido de 19meros	UACAAGUGCUCAGUUCCAA	1731
SNCA-727	Hebra de sentido de 19meros	ACAAGUGCUCAGUUCCAAU	1732
SNCA-728	Hebra de sentido de 19meros	CAAGUGCUCAGUUCCAAUG	1733
SNCA-729	Hebra de sentido de 19meros	AAGUGCUCAGUUCCAAUGU	1734
SNCA-730	Hebra de sentido de 19meros	AGUGCUCAGUUCCAAUGUG	1735
SNCA-731	Hebra de sentido de 19meros	GUGCUCAGUUCCAAUGUGC	1736
SNCA-732	Hebra de sentido de 19meros	UGCUCAGUUCCAAUGUGCC	1737
SNCA-733	Hebra de sentido de 19meros	GCUCAGUUCCAAUGUGCCC	1738

SNCA-734	Hebra de sentido de 19meros	CUCAGUUCCAAUGUGCCCCA	1739
SNCA-735	Hebra de sentido de 19meros	UCAGUUCCAAUGUGCCCAG	1740
SNCA-736	Hebra de sentido de 19meros	CAGUUCCAAUGUGCCCAGU	1741
SNCA-737	Hebra de sentido de 19meros	AGUUCCAAUGUGCCCAGUC	1742
SNCA-738	Hebra de sentido de 19meros	GUUCCAAUGUGCCCAGUCA	1743
SNCA-739	Hebra de sentido de 19meros	UUCCAAUGUGCCCAGUCAU	1744
SNCA-740	Hebra de sentido de 19meros	UCCAAUGUGCCCAGUCAUG	1745
SNCA-741	Hebra de sentido de 19meros	CCAAUGUGCCCAGUCAUGA	1746
SNCA-742	Hebra de sentido de 19meros	CAAUGUGCCCAGUCAUGAC	1747
SNCA-790	Hebra de sentido de 19meros	AAGUCUCCAUCAGCAGUG	1748
SNCA-791	Hebra de sentido de 19meros	AGUCUCCAUCAGCAGUGA	1749
SNCA-792	Hebra de sentido de 19meros	GUCUCCAUCAGCAGUGAU	1750
SNCA-938	Hebra de sentido de 19meros	AAAACACCUAAGUGACUAC	1751
SNCA-939	Hebra de sentido de 19meros	AAACACCUAAGUGACUACC	1752
SNCA-940	Hebra de sentido de 19meros	AACACCUAAGUGACUACCA	1753
SNCA-941	Hebra de sentido de 19meros	ACACCUAAGUGACUACCAC	1754
SNCA-942	Hebra de sentido de 19meros	CACCUAAGUGACUACCACU	1755
SNCA-943	Hebra de sentido de 19meros	ACCUAAGUGACUACCACUU	1756
SNCA-944	Hebra de sentido de 19meros	CCUAAGUGACUACCACUUA	1757
SNCA-945	Hebra de sentido de 19meros	CUAAGUGACUACCACUUAU	1758
SNCA-946	Hebra de sentido de 19meros	UAAGUGACUACCACUUAUU	1759
SNCA-947	Hebra de sentido de 19meros	AAGUGACUACCACUUAUUU	1760

	19meros		
SNCA-948	Hebra de sentido de 19meros	AGUGACUACCACUUAUUUC	1761
SNCA-949	Hebra de sentido de 19meros	GUGACUACCACUUAUUUCU	1762
SNCA-950	Hebra de sentido de 19meros	UGACUACCACUUAUUUCUA	1763
SNCA-951	Hebra de sentido de 19meros	GACUACCACUUAUUUCUAA	1764
SNCA-952	Hebra de sentido de 19meros	ACUACCACUUAUUUCUAAA	1765
SNCA-953	Hebra de sentido de 19meros	CUACCACUUAUUUCUAAAU	1766
SNCA-954	Hebra de sentido de 19meros	UACCACUUAUUUCUAAAUC	1767
SNCA-1081	Hebra de sentido de 19meros	UUGUGAAAUUUGUUAUAU	1768
SNCA-1082	Hebra de sentido de 19meros	UGUGAAAUUUGUUAUAUA	1769
SNCA-1083	Hebra de sentido de 19meros	GUGAAAUUUGUUAUAUAU	1770
SNCA-1084	Hebra de sentido de 19meros	UGAAAUUUGUUAUAUAUA	1771
SNCA-1085	Hebra de sentido de 19meros	GAAAUUUGUUAUAUAUAU	1772
SNCA-1188	Hebra de sentido de 19meros	ACUUGUGUUUGUAUAUAAA	1773
SNCA-1189	Hebra de sentido de 19meros	CUUGUGUUUGUAUAUAAAU	1774
SNCA-1190	Hebra de sentido de 19meros	UUGUGUUUGUAUAUAAAUG	1775
SNCA-1191	Hebra de sentido de 19meros	UGUGUUUGUAUAUAAAUGG	1776
SNCA-1192	Hebra de sentido de 19meros	GUGUUUGUAUAUAAAUGGU	1777
SNCA-1193	Hebra de sentido de 19meros	UGUUUGUAUAUAAAUGGUG	1778
SNCA-225	Hebra de sentido de 19meros	UGUGGUGUAAAGGAAUUCA	1779
SNCA-226	Hebra de sentido de 19meros	GUGGUGUAAAGGAAUUCAU	1780
SNCA-227	Hebra de sentido de 19meros	UGGUGUAAAGGAAUUCAUU	1781

SNCA-228	Hebra de sentido de 19meros	GGUGUAAAGGAAUUCAUUA	1782
SNCA-229	Hebra de sentido de 19meros	GUGUAAAGGAAUUCAUUAG	1783
SNCA-230	Hebra de sentido de 19meros	UGUAAAGGAAUUCAUUAGC	1784
SNCA-231	Hebra de sentido de 19meros	GUAAAGGAAUUCAUUAGCC	1785
SNCA-232	Hebra de sentido de 19meros	UAAAGGAAUUCAUUAGCCA	1786
SNCA-233	Hebra de sentido de 19meros	AAAGGAAUUCAUUAGCCAU	1787
SNCA-234	Hebra de sentido de 19meros	AAGGAAUUCAUUAGCCAUG	1788
SNCA-235	Hebra de sentido de 19meros	AGGAAUUCAUUAGCCAUGG	1789
SNCA-236	Hebra de sentido de 19meros	GGAAUUCAUUAGCCAUGGA	1790
SNCA-237	Hebra de sentido de 19meros	GAAUUCAUUAGCCAUGGAU	1791
SNCA-238	Hebra de sentido de 19meros	AAUUCAUUAGCCAUGGAUG	1792
SNCA-239	Hebra de sentido de 19meros	AUUCAUUAGCCAUGGAUGU	1793
SNCA-240	Hebra de sentido de 19meros	UUCAUUAGCCAUGGAUGUA	1794
SNCA-241	Hebra de sentido de 19meros	UCAUUCAGCCAUGGAUGUAU	1795
SNCA-242	Hebra de sentido de 19meros	CAUUCAGCCAUGGAUGUAUU	1796
SNCA-243	Hebra de sentido de 19meros	AUUCAGCCAUGGAUGUAUUC	1797
SNCA-244	Hebra de sentido de 19meros	UUAGCCAUGGAUGUAUUCA	1798
SNCA-245	Hebra de sentido de 19meros	UAGCCAUGGAUGUAUUCAU	1799
SNCA-246	Hebra de sentido de 19meros	AGCCAUGGAUGUAUUCAUG	1800
SNCA-247	Hebra de sentido de 19meros	GCCAUGGAUGUAUUCAUGA	1801
SNCA-248	Hebra de sentido de 19meros	CCAUGGAUGUAUUCAUGAA	1802
SNCA-249	Hebra de sentido de 19meros	CAUGGAUGUAUUCAUGAAA	1803

	19meros		
SNCA-250	Hebra de sentido de 19meros	AUGGAUGUAUUCAUGAAAG	1804
SNCA-251	Hebra de sentido de 19meros	UGGAUGUAUUCAUGAAAGG	1805
SNCA-252	Hebra de sentido de 19meros	GGAUGUAUUCAUGAAAGGA	1806
SNCA-253	Hebra de sentido de 19meros	GAUGUAUUCAUGAAAGGAC	1807
SNCA-254	Hebra de sentido de 19meros	AUGUAUUCAUGAAAGGACU	1808
SNCA-256	Hebra de sentido de 19meros	GUAUUCAUGAAAGGACUUU	1809
SNCA-330	Hebra de sentido de 19meros	AGAAGCAGCAGGAAAGACA	1810
SNCA-335	Hebra de sentido de 19meros	CAGCAGGAAAGACAAAAGA	1811
SNCA-337	Hebra de sentido de 19meros	GCAGGAAAGACAAAAGAGG	1812
SNCA-341	Hebra de sentido de 19meros	GAAAGACAAAAGAGGGUGU	1813
SNCA-342	Hebra de sentido de 19meros	AAAGACAAAAGAGGGUGUU	1814
SNCA-344	Hebra de sentido de 19meros	AGACAAAAGAGGGUGUUCU	1815
SNCA-345	Hebra de sentido de 19meros	GACAAAAGAGGGUGUUCUC	1816
SNCA-351	Hebra de sentido de 19meros	AGAGGGUGUUCUCUAUGUA	1817
SNCA-353	Hebra de sentido de 19meros	AGGGUGUUCUCUAUGUAGG	1818
SNCA-355	Hebra de sentido de 19meros	GGUGUUCUCUAUGUAGGCU	1819
SNCA-638	Hebra de sentido de 19meros	AGGAAGGGUAUCAAGACUA	1820
SNCA-641	Hebra de sentido de 19meros	AAGGGUAUCAAGACUACGA	1821
SNCA-642	Hebra de sentido de 19meros	AGGGUAUCAAGACUACGAA	1822
SNCA-647	Hebra de sentido de 19meros	AUCAAGACUACGAACCUGA	1823
SNCA-648	Hebra de sentido de 19meros	UCAAGACUACGAACCUGAA	1824

SNCA-650	Hebra de sentido de 19meros	AAGACUACGAACCUGAAGC	1825
SNCA-652	Hebra de sentido de 19meros	GACUACGAACCUGAAGCCU	1826
SNCA-653	Hebra de sentido de 19meros	ACUACGAACCUGAAGCCUA	1827
SNCA-654	Hebra de sentido de 19meros	CUACGAACCUGAAGCCUAA	1828
SNCA-656	Hebra de sentido de 19meros	ACGAACCUGAAGCCUAAGA	1829
SNCA-657	Hebra de sentido de 19meros	CGAACCUGAAGCCUAAGAA	1830
SNCA-659	Hebra de sentido de 19meros	AACCUGAAGCCUAAGAAAU	1831
SNCA-660	Hebra de sentido de 19meros	ACCUGAAGCCUAAGAAAUA	1832
SNCA-661	Hebra de sentido de 19meros	CCUGAAGCCUAAGAAUAU	1833
SNCA-662	Hebra de sentido de 19meros	CUGAAGCCUAAGAAUAUC	1834
SNCA-663	Hebra de sentido de 19meros	UGAAGCCUAAGAAUAUCU	1835
SNCA-668	Hebra de sentido de 19meros	CCUAAGAAUAUCUUUGCU	1836
SNCA-669	Hebra de sentido de 19meros	CUAAGAAUAUCUUUGCUC	1837
SNCA-672	Hebra de sentido de 19meros	AGAAUAUCUUUGCUCCCA	1838
SNCA-675	Hebra de sentido de 19meros	AAUAUCUUUGCUCCCAGUU	1839
SNCA-676	Hebra de sentido de 19meros	AUAUCUUUGCUCCCAGUUU	1840
SNCA-689	Hebra de sentido de 19meros	CAGUUUCUUGAGAUCUGCU	1841
SNCA-724	Hebra de sentido de 19meros	UGUACAAGUGCUCAGUCC	1842
SNCA-744	Hebra de sentido de 19meros	AUGUGCCCAGUCAUGACAU	1843
SNCA-745	Hebra de sentido de 19meros	UGUGCCCAGUCAUGACAUU	1844
SNCA-746	Hebra de sentido de 19meros	GUGCCCAGUCAUGACAUUU	1845
SNCA-751	Hebra de sentido de 19meros	CAGUCAUGACAUUUCUCAA	1846

	19meros		
SNCA-752	Hebra de sentido de 19meros	AGUCAUGACAUUUCUCAA	1847
SNCA-753	Hebra de sentido de 19meros	GUCAUGACAUUUCUCAAAG	1848
SNCA-754	Hebra de sentido de 19meros	UCAUGACAUUUCUCAAAGU	1849
SNCA-755	Hebra de sentido de 19meros	CAUGACAUUUCUCAAAGUU	1850
SNCA-756	Hebra de sentido de 19meros	AUGACAUUUCUCAAAGUUU	1851
SNCA-757	Hebra de sentido de 19meros	UGACAUUUCUCAAAGUUUU	1852
SNCA-758	Hebra de sentido de 19meros	GACAUUUCUCAAAGUUUUU	1853
SNCA-759	Hebra de sentido de 19meros	ACAUUUCUCAAAGUUUUUA	1854
SNCA-760	Hebra de sentido de 19meros	CAUUUCUCAAAGUUUUUAC	1855
SNCA-761	Hebra de sentido de 19meros	AUUUCUCAAAGUUUUUACA	1856
SNCA-762	Hebra de sentido de 19meros	UUUCUCAAAGUUUUUACAG	1857
SNCA-789	Hebra de sentido de 19meros	GAAGUCUCCAUCAGCAGU	1858
SNCA-795	Hebra de sentido de 19meros	UCCAUCAGCAGUGAUUGA	1859
SNCA-796	Hebra de sentido de 19meros	UCCAUCAGCAGUGAUUGAA	1860
SNCA-797	Hebra de sentido de 19meros	CCAUCAGCAGUGAUUGAAG	1861
SNCA-798	Hebra de sentido de 19meros	CAUCAGCAGUGAUUGAAGU	1862
SNCA-799	Hebra de sentido de 19meros	AUCAGCAGUGAUUGAAGUA	1863
SNCA-800	Hebra de sentido de 19meros	UCAGCAGUGAUUGAAGUAU	1864
SNCA-801	Hebra de sentido de 19meros	CAGCAGUGAUUGAAGUAUC	1865
SNCA-802	Hebra de sentido de 19meros	AGCAGUGAUUGAAGUAUCU	1866
SNCA-803	Hebra de sentido de 19meros	GCAGUGAUUGAAGUAUCUG	1867

SNCA-804	Hebra de sentido de 19meros	CAGUGAUUGAAGUAUCUGU	1868
SNCA-805	Hebra de sentido de 19meros	AGUGAUUGAAGUAUCUGUA	1869
SNCA-809	Hebra de sentido de 19meros	AUUGAAGUAUCUGUACCUG	1870
SNCA-839	Hebra de sentido de 19meros	CAUUUCGGUGCUUCCCUUU	1871
SNCA-844	Hebra de sentido de 19meros	CGGUGCUUCCCUUUCACUG	1872
SNCA-845	Hebra de sentido de 19meros	GGUGCUUCCCUUUCACUGA	1873
SNCA-846	Hebra de sentido de 19meros	GUGCUUCCCUUUCACUGAA	1874
SNCA-847	Hebra de sentido de 19meros	UGCUUCCCUUUCACUGAAG	1875
SNCA-848	Hebra de sentido de 19meros	GCUUCCCUUUCACUGAAGU	1876
SNCA-849	Hebra de sentido de 19meros	CUUCCCUUUCACUGAAGUG	1877
SNCA-850	Hebra de sentido de 19meros	UUCCCUUUCACUGAAGUGA	1878
SNCA-851	Hebra de sentido de 19meros	UCCCUUUCACUGAAGUGAA	1879
SNCA-852	Hebra de sentido de 19meros	CCCUUUCACUGAAGUGAAU	1880
SNCA-853	Hebra de sentido de 19meros	CCUUUCACUGAAGUGAAUA	1881
SNCA-854	Hebra de sentido de 19meros	CUUUCACUGAAGUGAAUAC	1882
SNCA-855	Hebra de sentido de 19meros	UUUCACUGAAGUGAAUACA	1883
SNCA-856	Hebra de sentido de 19meros	UUCACUGAAGUGAAUACAU	1884
SNCA-857	Hebra de sentido de 19meros	UCACUGAAGUGAAUACAUG	1885
SNCA-858	Hebra de sentido de 19meros	CACUGAAGUGAAUACAUGG	1886
SNCA-859	Hebra de sentido de 19meros	ACUGAAGUGAAUACAUGGU	1887
SNCA-860	Hebra de sentido de 19meros	CUGAAGUGAAUACAUGGUA	1888
SNCA-861	Hebra de sentido de 19meros	UGAAGUGAAUACAUGGUAG	1889

	19meros		
SNCA-863	Hebra de sentido de 19meros	AAGUGAAUACAUGGUAGCA	1890
SNCA-864	Hebra de sentido de 19meros	AGUGAAUACAUGGUAGCAG	1891
SNCA-865	Hebra de sentido de 19meros	GUGAAUACAUGGUAGCAGG	1892
SNCA-867	Hebra de sentido de 19meros	GAAUACAUGGUAGCAGGGU	1893
SNCA-868	Hebra de sentido de 19meros	AAUACAUGGUAGCAGGGUC	1894
SNCA-875	Hebra de sentido de 19meros	GGUAGCAGGGUCUUUGUGU	1895
SNCA-881	Hebra de sentido de 19meros	AGGGUCUUUGUGUGCUGUG	1896
SNCA-883	Hebra de sentido de 19meros	GGUCUUUGUGUGCUGUGGA	1897
SNCA-889	Hebra de sentido de 19meros	UGUGUGCUGUGGAUUUUGU	1898
SNCA-890	Hebra de sentido de 19meros	GUGUGCUGUGGAUUUUGUG	1899
SNCA-891	Hebra de sentido de 19meros	UGUGCUGUGGAUUUUGUGG	1900
SNCA-892	Hebra de sentido de 19meros	GUGCUGUGGAUUUUGUGGC	1901
SNCA-893	Hebra de sentido de 19meros	UGCUGUGGAUUUUGUGGCU	1902
SNCA-894	Hebra de sentido de 19meros	GCUGUGGAUUUUGUGGCUU	1903
SNCA-895	Hebra de sentido de 19meros	CUGUGGAUUUUGUGGCUUC	1904
SNCA-897	Hebra de sentido de 19meros	GUGGAUUUUGUGGCUUCA	1905
SNCA-898	Hebra de sentido de 19meros	UGGAUUUUGUGGCUUCAU	1906
SNCA-900	Hebra de sentido de 19meros	GAUUUUGUGGCUUCAUCU	1907
SNCA-901	Hebra de sentido de 19meros	AUUUUGUGGCUUCAUCUA	1908
SNCA-956	Hebra de sentido de 19meros	CCACUUAUUUCUAAAUCCU	1909
SNCA-957	Hebra de sentido de 19meros	CACUUAUUUCUAAAUCCUC	1910

SNCA-958	Hebra de sentido de 19meros	ACUUAUUUCUAAAUCCUCA	1911
SNCA-959	Hebra de sentido de 19meros	CUUAUUUCUAAAUCCUCAC	1912
SNCA-961	Hebra de sentido de 19meros	UAUUUCUAAAUCCUCACUA	1913
SNCA-962	Hebra de sentido de 19meros	AUUUCUAAAUCCUCACUAU	1914
SNCA-963	Hebra de sentido de 19meros	UUUCUAAAUCCUCACUAUU	1915
SNCA-964	Hebra de sentido de 19meros	UUCUAAAUCCUCACUAUUU	1916
SNCA-965	Hebra de sentido de 19meros	UCUAAAUCCUCACUAUUUU	1917
SNCA-966	Hebra de sentido de 19meros	CUAAAUCCUCACUAUUUUU	1918
SNCA-967	Hebra de sentido de 19meros	UAAAUCCUCACUAUUUUUU	1919
SNCA-968	Hebra de sentido de 19meros	AAAUCCUCACUAUUUUUUU	1920
SNCA-969	Hebra de sentido de 19meros	AAUCCUCACUAUUUUUUUG	1921
SNCA-970	Hebra de sentido de 19meros	AUCCUCACUAUUUUUUUGU	1922
SNCA-971	Hebra de sentido de 19meros	UCCUCACUAUUUUUUUGUU	1923
SNCA-972	Hebra de sentido de 19meros	CCUCACUAUUUUUUUGUUG	1924
SNCA-973	Hebra de sentido de 19meros	CUCACUAUUUUUUUGUUGC	1925
SNCA-974	Hebra de sentido de 19meros	UCACUAUUUUUUUGUUGCU	1926
SNCA-975	Hebra de sentido de 19meros	CACUAUUUUUUUGUUGCUG	1927
SNCA-976	Hebra de sentido de 19meros	ACUAUUUUUUUGUUGCUGU	1928
SNCA-977	Hebra de sentido de 19meros	CUAUUUUUUUUGUUGCUGUU	1929
SNCA-978	Hebra de sentido de 19meros	UAUUUUUUUGUUGCUGUUG	1930
SNCA-979	Hebra de sentido de 19meros	AUUUUUUUGUUGCUGUUGU	1931
SNCA-980	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUUUGUUGCUGUUGUU	1932

	19meros		
SNCA-981	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUUGUUGCUGUUGUUC	1933
SNCA-982	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUUGUUGCUGUUGUUCA	1934
SNCA-983	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUGUUGCUGUUGUUCAG	1935
SNCA-984	Hebra de sentido de 19meros	UUUGUUGCUGUUGUUCAGA	1936
SNCA-985	Hebra de sentido de 19meros	UUGUUGCUGUUGUUCAGAA	1937
SNCA-986	Hebra de sentido de 19meros	UGUUGCUGUUGUUCAGAAG	1938
SNCA-987	Hebra de sentido de 19meros	GUUGCUGUUGUUCAGAAGU	1939
SNCA-988	Hebra de sentido de 19meros	UUGCUGUUGUUCAGAAGUU	1940
SNCA-989	Hebra de sentido de 19meros	UGCUGUUGUUCAGAAGUUG	1941
SNCA-990	Hebra de sentido de 19meros	GCUGUUGUUCAGAAGUUGU	1942
SNCA-991	Hebra de sentido de 19meros	CUGUUGUUCAGAAGUUGUU	1943
SNCA-992	Hebra de sentido de 19meros	UGUUGUUCAGAAGUUGUUA	1944
SNCA-993	Hebra de sentido de 19meros	GUUGUUCAGAAGUUGUUAG	1945
SNCA-994	Hebra de sentido de 19meros	UUGUUCAGAAGUUGUUAGU	1946
SNCA-995	Hebra de sentido de 19meros	UGUUCAGAAGUUGUUAGUG	1947
SNCA-996	Hebra de sentido de 19meros	GUUCAGAAGUUGUUAGUGA	1948
SNCA-997	Hebra de sentido de 19meros	UUCAGAAGUUGUUAGUGAU	1949
SNCA-998	Hebra de sentido de 19meros	UCAGAAGUUGUUAGUGAUU	1950
SNCA-999	Hebra de sentido de 19meros	CAGAAGUUGUUAGUGAUUU	1951
SNCA-1000	Hebra de sentido de 19meros	AGAAGUUGUUAGUGAUUUG	1952
SNCA-1001	Hebra de sentido de 19meros	GAAGUUGUUAGUGAUUUGC	1953

SNCA-1002	Hebra de sentido de 19meros	AAGUUGUUAGUGAUUUGCU	1954
SNCA-1003	Hebra de sentido de 19meros	AGUUGUUAGUGAUUUGCUA	1955
SNCA-1004	Hebra de sentido de 19meros	GUUGUUAGUGAUUUGCUAU	1956
SNCA-1005	Hebra de sentido de 19meros	UUGUUAGUGAUUUGCUAUC	1957
SNCA-1028	Hebra de sentido de 19meros	AUUUAAGAUUUUUAGGUG	1958
SNCA-1029	Hebra de sentido de 19meros	UUAUAAGAUUUUUAGGUGU	1959
SNCA-1030	Hebra de sentido de 19meros	UAUAAGAUUUUUAGGUGUC	1960
SNCA-1031	Hebra de sentido de 19meros	AUAAGAUUUUUAGGUGUCU	1961
SNCA-1032	Hebra de sentido de 19meros	UAAGAUUUUUAGGUGUCUU	1962
SNCA-1033	Hebra de sentido de 19meros	AAGAUUUUUAGGUGUCUUU	1963
SNCA-1034	Hebra de sentido de 19meros	AGAUUUUUAGGUGUCUUUU	1964
SNCA-1035	Hebra de sentido de 19meros	GAUUUUUAGGUGUCUUUUA	1965
SNCA-1036	Hebra de sentido de 19meros	AUUUUUAGGUGUCUUUUAA	1966
SNCA-1037	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUAGGUGUCUUUUAAU	1967
SNCA-1038	Hebra de sentido de 19meros	UUUUAGGUGUCUUUUAAUG	1968
SNCA-1039	Hebra de sentido de 19meros	UUUAGGUGUCUUUUAAUGA	1969
SNCA-1040	Hebra de sentido de 19meros	UUAGGUGUCUUUUAAUGAU	1970
SNCA-1041	Hebra de sentido de 19meros	UAGGUGUCUUUUAAUGAUA	1971
SNCA-1042	Hebra de sentido de 19meros	AGGUGUCUUUUAAUGAUAC	1972
SNCA-1043	Hebra de sentido de 19meros	GGUGUCUUUUAAUGAUACU	1973
SNCA-1044	Hebra de sentido de 19meros	GUGUCUUUUAAUGAUACUG	1974
SNCA-1045	Hebra de sentido de 19meros	UGUCUUUUAAUGAUACUGU	1975

	19meros		
SNCA-1046	Hebra de sentido de 19meros	GUCUUUUAAUGAUACUGUC	1976
SNCA-1047	Hebra de sentido de 19meros	UCUUUUAAUGAUACUGUCU	1977
SNCA-1048	Hebra de sentido de 19meros	CUUUUAAUGAUACUGUCUA	1978
SNCA-1049	Hebra de sentido de 19meros	UUUUAAUGAUACUGUCUAA	1979
SNCA-1050	Hebra de sentido de 19meros	UUUAAUGAUACUGUCUAAG	1980
SNCA-1051	Hebra de sentido de 19meros	UUAUGAUACUGUCUAAGA	1981
SNCA-1052	Hebra de sentido de 19meros	UAAUGAUACUGUCUAAGAA	1982
SNCA-1053	Hebra de sentido de 19meros	AAUGAUACUGUCUAAGAAU	1983
SNCA-1054	Hebra de sentido de 19meros	AUGAUACUGUCUAAGAAUA	1984
SNCA-1055	Hebra de sentido de 19meros	UGAUACUGUCUAAGAAUAA	1985
SNCA-1056	Hebra de sentido de 19meros	GAUACUGUCUAAGAAUAAU	1986
SNCA-1057	Hebra de sentido de 19meros	AUACUGUCUAAGAAUAAUG	1987
SNCA-1058	Hebra de sentido de 19meros	UACUGUCUAAGAAUAAUGA	1988
SNCA-1078	Hebra de sentido de 19meros	GUUUUGUGAAAUUUGUUAA	1989
SNCA-1079	Hebra de sentido de 19meros	UAUUUGUGAAAUUUGUUAU	1990
SNCA-1080	Hebra de sentido de 19meros	AUUUGUGAAAUUUGUUAUA	1991
SNCA-1086	Hebra de sentido de 19meros	AAAUUUGUUAUAUAUAUA	1992
SNCA-1087	Hebra de sentido de 19meros	AAUUUGUUAUAUAUAUA	1993
SNCA-1088	Hebra de sentido de 19meros	AUUUGUUAUAUAUAUAU	1994
SNCA-1089	Hebra de sentido de 19meros	UUUGUUAUAUAUAUAUA	1995
SNCA-1090	Hebra de sentido de 19meros	UUGUUAUAUAUAUAUAAC	1996

SNCA-1091	Hebra de sentido de 19meros	UGUUAUAUAUAUAUACU	1997
SNCA-1092	Hebra de sentido de 19meros	GUUAAUAUAUAUAUACUU	1998
SNCA-1093	Hebra de sentido de 19meros	UUAUAUAUAUAUAUACUUA	1999
SNCA-1116	Hebra de sentido de 19meros	UAUGUGAGCAUGAAACUAU	2000
SNCA-1117	Hebra de sentido de 19meros	AUGUGAGCAUGAAACUAUG	2001
SNCA-1119	Hebra de sentido de 19meros	GUGAGCAUGAAACUAUGCA	2002
SNCA-1120	Hebra de sentido de 19meros	UGAGCAUGAAACUAUGCAC	2003
SNCA-1121	Hebra de sentido de 19meros	GAGCAUGAAACUAUGCACC	2004
SNCA-1122	Hebra de sentido de 19meros	AGCAUGAAACUAUGCACCU	2005
SNCA-1123	Hebra de sentido de 19meros	GCAUGAAACUAUGCACCUA	2006
SNCA-1124	Hebra de sentido de 19meros	CAUGAAACUAUGCACCUAU	2007
SNCA-1125	Hebra de sentido de 19meros	AUGAAACUAUGCACCUAUA	2008
SNCA-1126	Hebra de sentido de 19meros	UGAAACUAUGCACCUAUAA	2009
SNCA-1127	Hebra de sentido de 19meros	GAAACUAUGCACCUAUAAA	2010
SNCA-1128	Hebra de sentido de 19meros	AAACUAUGCACCUAUAAAU	2011
SNCA-1129	Hebra de sentido de 19meros	AACUAUGCACCUAUAAAUA	2012
SNCA-1130	Hebra de sentido de 19meros	ACUAUGCACCUAUAAAUAC	2013
SNCA-1131	Hebra de sentido de 19meros	CUAUGCACCUAUAAAUACU	2014
SNCA-1132	Hebra de sentido de 19meros	UAUGCACCUAUAAAUACUA	2015
SNCA-1133	Hebra de sentido de 19meros	AUGCACCUAUAAAUACUAA	2016
SNCA-1194	Hebra de sentido de 19meros	GUUUGUAUAUAAAUGGUGA	2017
SNCA-1195	Hebra de sentido de 19meros	UUUGUAUAUAAAUGGUGAG	2018

	19meros		
SNCA-1196	Hebra de sentido de 19meros	UUGUAUAUAAAUGGUGAGAGA	2019
SNCA-1197	Hebra de sentido de 19meros	UGUAUAUAAAUGGUGAGAGAA	2020
SNCA-1198	Hebra de sentido de 19meros	GUAUAUAAAUGGUGAGAGAAU	2021
SNCA-1199	Hebra de sentido de 19meros	UAUAUAAAUGGUGAGAGAAUU	2022
SNCA-1200	Hebra de sentido de 19meros	AUAUAAAUGGUGAGAGAAUUA	2023
SNCA-1201	Hebra de sentido de 19meros	UAUAAAUGGUGAGAGAAUUAA	2024
SNCA-1202	Hebra de sentido de 19meros	AUAAAUGGUGAGAGAAUUAAA	2025
SNCA-1203	Hebra de sentido de 19meros	UAAAUGGUGAGAGAAUUAAAA	2026
SNCA-1204	Hebra de sentido de 19meros	AAAUGGUGAGAGAAUUAAAAU	2027
SNCA-1205	Hebra de sentido de 19meros	AAUGGUGAGAGAAUUAAAAUA	2028
SNCA-1206	Hebra de sentido de 19meros	AUGGUGAGAGAAUUAAAAUAA	2029
SNCA-1207	Hebra de sentido de 19meros	UGGUGAGAGAAUUAAAAUAAA	2030
SNCA-1208	Hebra de sentido de 19meros	GGUGAGAGAAUUAAAAUAAAA	2031
SNCA-1250	Hebra de sentido de 19meros	UUAUUUUUAUCCCAUCUCA	2032
SNCA-1252	Hebra de sentido de 19meros	AUUUUUAUCCCAUCUCACU	2033
SNCA-1253	Hebra de sentido de 19meros	UUUUUAUCCCAUCUCACUU	2034
SNCA-1254	Hebra de sentido de 19meros	UUUUAUCCCAUCUCACUUU	2035
SNCA-1255	Hebra de sentido de 19meros	UUUAUCCCAUCUCACUUUA	2036
SNCA-1256	Hebra de sentido de 19meros	UUAUCCCAUCUCACUUUAA	2037
SNCA-1257	Hebra de sentido de 19meros	UAUCCCAUCUCACUUUAAU	2038
SNCA-1258	Hebra de sentido de 19meros	AUCCCAUCUCACUUUAAUA	2039

SNCA-1259	Hebra de sentido de 19meros	UCCCAUCUCACUUUAAUAA	2040
SNCA-1260	Hebra de sentido de 19meros	CCCAUCUCACUUUAAUAAU	2041
SNCA-1261	Hebra de sentido de 19meros	CCAUCUCACUUUAAUAAUA	2042
SNCA-1262	Hebra de sentido de 19meros	CAUCUCACUUUAAUAAUAA	2043
SNCA-1263	Hebra de sentido de 19meros	AUCUCACUUUAAUAAUAAA	2044
SNCA-1264	Hebra de sentido de 19meros	UCUCACUUUAAUAAUAAAA	2045
SNCA-1265	Hebra de sentido de 19meros	CUCACUUUAAUAAUAAAAA	2046
SNCA-1266	Hebra de sentido de 19meros	UCACUUUAAUAAUAAAAAU	2047
SNCA-1267	Hebra de sentido de 19meros	CACUUUAAUAAUAAAAAUC	2048
SNCA-1351	Hebra de sentido de 19meros	AUUUGAAGAAGGAGGAAUU	2049
SNCA-1365	Hebra de sentido de 19meros	GAAUUUUAGAAGAGGUAGA	2050
SNCA-1372	Hebra de sentido de 19meros	AGAAGAGGUAGAGAAAAUG	2051
SNCA-1373	Hebra de sentido de 19meros	GAAGAGGUAGAGAAAAUGG	2052
SNCA-1374	Hebra de sentido de 19meros	AAGAGGUAGAGAAAAUGGA	2053
SNCA-1375	Hebra de sentido de 19meros	AGAGGUAGAGAAAAUGGAA	2054
SNCA-1376	Hebra de sentido de 19meros	GAGGUAGAGAAAAUGGAAC	2055
SNCA-1377	Hebra de sentido de 19meros	AGGUAGAGAAAAUGGAACA	2056
SNCA-1379	Hebra de sentido de 19meros	GUAGAGAAAAUGGAACAUU	2057
SNCA-1380	Hebra de sentido de 19meros	UAGAGAAAAUGGAACAUUA	2058
SNCA-1381	Hebra de sentido de 19meros	AGAGAAAAUGGAACAUUAA	2059
SNCA-1382	Hebra de sentido de 19meros	GAGAAAAUGGAACAUUAAC	2060
SNCA-1383	Hebra de sentido de 19meros	AGAAAAUGGAACAUUAACC	2061

	19meros		
SNCA-1384	Hebra de sentido de 19meros	GAAAAUGGAACAUUAACCC	2062
SNCA-1385	Hebra de sentido de 19meros	AAAAUGGAACAUUAACCCU	2063
SNCA-1388	Hebra de sentido de 19meros	AUGGAACAUUAACCCUACA	2064
SNCA-1428	Hebra de sentido de 19meros	ACUGCCAGAAGUGUGUUUU	2065
SNCA-1429	Hebra de sentido de 19meros	CUGCCAGAAGUGUGUUUUG	2066
SNCA-259	Hebra de antisentido de 19meros	UUGAAAGUCCUUUCAUGAA	2067
SNCA-260	Hebra de antisentido de 19meros	UUUGAAAGUCCUUUCAUGA	2068
SNCA-261	Hebra de antisentido de 19meros	CUUUGAAAGUCCUUUCAUG	2069
SNCA-262	Hebra de antisentido de 19meros	CCUUUGAAAGUCCUUUCAU	2070
SNCA-263	Hebra de antisentido de 19meros	GCCUUUGAAAGUCCUUUCA	2071
SNCA-264	Hebra de antisentido de 19meros	GGCCUUUGAAAGUCCUUUC	2072
SNCA-285	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAGCCACAACUCCCUCC	2073
SNCA-288	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAGCAGCCACAACUCCC	2074
SNCA-289	Hebra de antisentido de 19meros	CAGCAGCAGCCACAACUCC	2075
SNCA-290	Hebra de antisentido de 19meros	UCAGCAGCAGCCACAACUC	2076
SNCA-292	Hebra de antisentido de	UCUCAGCAGCAGCCACAAC	2077

	19meros		
SNCA-293	Hebra de antisentido de 19meros	UUCUCAGCAGCAGCCACAA	2078
SNCA-294	Hebra de antisentido de 19meros	UUUCUCAGCAGCAGCCACA	2079
SNCA-295	Hebra de antisentido de 19meros	UUUUCUCAGCAGCAGCCAC	2080
SNCA-296	Hebra de antisentido de 19meros	GUUUUCUCAGCAGCAGCCA	2081
SNCA-297	Hebra de antisentido de 19meros	GGUUUUCUCAGCAGCAGCC	2082
SNCA-407	Hebra de antisentido de 19meros	GUCUUCUCAGCCACUGUUG	2083
SNCA-408	Hebra de antisentido de 19meros	GGUCUUCUCAGCCACUGUU	2084
SNCA-409	Hebra de antisentido de 19meros	UGGUCUUCUCAGCCACUGU	2085
SNCA-410	Hebra de antisentido de 19meros	UUGGUCUUCUCAGCCACUG	2086
SNCA-411	Hebra de antisentido de 19meros	UUUGGUCUUCUCAGCCACU	2087
SNCA-412	Hebra de antisentido de 19meros	CUUUGGUCUUCUCAGCCAC	2088
SNCA-413	Hebra de antisentido de 19meros	UCUUUGGUCUUCUCAGCCA	2089
SNCA-414	Hebra de antisentido de 19meros	CUCUUUGGUCUUCUCAGCC	2090
SNCA-415	Hebra de antisentido de 19meros	GCUCUUUGGUCUUCUCAGC	2091

SNCA-416	Hebra de antisentido de 19meros	UGCUCUUUGGUCUUCUCAG	2092
SNCA-417	Hebra de antisentido de 19meros	UUGCUCUUUGGUCUUCUCA	2093
SNCA-418	Hebra de antisentido de 19meros	CUUGCUCUUUGGUCUUCUC	2094
SNCA-419	Hebra de antisentido de 19meros	ACUUGCUCUUUGGUCUUCU	2095
SNCA-420	Hebra de antisentido de 19meros	CACUUGCUCUUUGGUCUUC	2096
SNCA-421	Hebra de antisentido de 19meros	UCACUUGCUCUUUGGUCUU	2097
SNCA-422	Hebra de antisentido de 19meros	GUCACUUGCUCUUUGGUCU	2098
SNCA-423	Hebra de antisentido de 19meros	UGUCACUUGCUCUUUGGUC	2099
SNCA-424	Hebra de antisentido de 19meros	UUGUCACUUGCUCUUUGGU	2100
SNCA-425	Hebra de antisentido de 19meros	UUUGUCACUUGCUCUUUGG	2101
SNCA-426	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUGUCACUUGCUCUUUG	2102
SNCA-427	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUUGUCACUUGCUCUUU	2103
SNCA-428	Hebra de antisentido de 19meros	ACAUUUGUCACUUGCUCUU	2104
SNCA-429	Hebra de antisentido de 19meros	AACAUUUGUCACUUGCUCU	2105
SNCA-430	Hebra de	CAACAUUUGUCACUUGCUC	2106

	antisentido de 19meros		
SNCA-431	Hebra de antisentido de 19meros	CCAACAUUUGUCACUUGC	2107
SNCA-432	Hebra de antisentido de 19meros	UCCAACAUUUGUCACUUGC	2108
SNCA-433	Hebra de antisentido de 19meros	CUCCAACAUUUGUCACUUG	2109
SNCA-434	Hebra de antisentido de 19meros	CCUCCAACAUUUGUCACUU	2110
SNCA-435	Hebra de antisentido de 19meros	UCCUCCAACAUUUGUCACU	2111
SNCA-436	Hebra de antisentido de 19meros	CUCCUCCAACAUUUGUCAC	2112
SNCA-437	Hebra de antisentido de 19meros	GCUCCUCCAACAUUUGUCA	2113
SNCA-725	Hebra de antisentido de 19meros	UGGAACUGAGCACUUGUAC	2114
SNCA-726	Hebra de antisentido de 19meros	UUGGAACUGAGCACUUGUA	2115
SNCA-727	Hebra de antisentido de 19meros	AUUGGAACUGAGCACUUGU	2116
SNCA-728	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUGGAACUGAGCACUUG	2117
SNCA-729	Hebra de antisentido de 19meros	ACAUUGGAACUGAGCACUU	2118
SNCA-730	Hebra de antisentido de 19meros	CACAUUGGAACUGAGCACU	2119
SNCA-731	Hebra de antisentido de	GCACAUUGGAACUGAGCAC	2120

	19meros		
SNCA-732	Hebra de antisentido de 19meros	GGCACAUUGGAACUGAGCA	2121
SNCA-733	Hebra de antisentido de 19meros	GGGCACAUUGGAACUGAGC	2122
SNCA-734	Hebra de antisentido de 19meros	UGGGCACAUUGGAACUGAG	2123
SNCA-735	Hebra de antisentido de 19meros	CUGGGCACAUUGGAACUGA	2124
SNCA-736	Hebra de antisentido de 19meros	ACUGGGCACAUUGGAACUG	2125
SNCA-737	Hebra de antisentido de 19meros	GACUGGGCACAUUGGAACU	2126
SNCA-738	Hebra de antisentido de 19meros	UGACUGGGCACAUUGGAAC	2127
SNCA-739	Hebra de antisentido de 19meros	AUGACUGGGCACAUUGGAA	2128
SNCA-740	Hebra de antisentido de 19meros	CAUGACUGGGCACAUUGGA	2129
SNCA-741	Hebra de antisentido de 19meros	UCAUGACUGGGCACAUUGG	2130
SNCA-742	Hebra de antisentido de 19meros	GUCAUGACUGGGCACAUUG	2131
SNCA-790	Hebra de antisentido de 19meros	CACUGCUGAUGGAAGACUU	2132
SNCA-791	Hebra de antisentido de 19meros	UCACUGCUGAUGGAAGACU	2133
SNCA-792	Hebra de antisentido de 19meros	AUCACUGCUGAUGGAAGAC	2134

SNCA-938	Hebra de antisentido de 19meros	GUAGUCACUUAGGUGUUUU	2135
SNCA-939	Hebra de antisentido de 19meros	GGUAGUCACUUAGGUGUUU	2136
SNCA-940	Hebra de antisentido de 19meros	UGGUAGUCACUUAGGUGUU	2137
SNCA-941	Hebra de antisentido de 19meros	GUGGUAGUCACUUAGGUGU	2138
SNCA-942	Hebra de antisentido de 19meros	AGUGGUAGUCACUUAGGUG	2139
SNCA-943	Hebra de antisentido de 19meros	AAGUGGUAGUCACUUAGGU	2140
SNCA-944	Hebra de antisentido de 19meros	UAAGUGGUAGUCACUUAGG	2141
SNCA-945	Hebra de antisentido de 19meros	AUAAGUGGUAGUCACUUAG	2142
SNCA-946	Hebra de antisentido de 19meros	AAUAAGUGGUAGUCACUUA	2143
SNCA-947	Hebra de antisentido de 19meros	AAAUAAGUGGUAGUCACUU	2144
SNCA-948	Hebra de antisentido de 19meros	GAAAUAAGUGGUAGUCACU	2145
SNCA-949	Hebra de antisentido de 19meros	AGAAAUAAGUGGUAGUCAC	2146
SNCA-950	Hebra de antisentido de 19meros	UAGAAAUAAGUGGUAGUCA	2147
SNCA-951	Hebra de antisentido de 19meros	UUAGAAAUAAGUGGUAGUC	2148
SNCA-952	Hebra de	UUUAGAAAUAAGUGGUAGU	2149

	antisentido de 19meros		
SNCA-953	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUAGAAUAAGUGGUAG	2150
SNCA-954	Hebra de antisentido de 19meros	GAUUUAGAAUAAGUGGUA	2151
SNCA-1081	Hebra de antisentido de 19meros	AUAUUAACAAUUUCACAA	2152
SNCA-1082	Hebra de antisentido de 19meros	UAUAUUAACAAUUUCACA	2153
SNCA-1083	Hebra de antisentido de 19meros	AUAUAUUAACAAUUUCAC	2154
SNCA-1084	Hebra de antisentido de 19meros	UAUAUAUUAACAAUUUCA	2155
SNCA-1085	Hebra de antisentido de 19meros	AUAUAUAUUAACAAUUUC	2156
SNCA-1188	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAUAUACAAACACAAGU	2157
SNCA-1189	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUAUAUACAAACACAAG	2158
SNCA-1190	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUUAUAUACAAACACAA	2159
SNCA-1191	Hebra de antisentido de 19meros	CCAUUUAUAUACAAACACA	2160
SNCA-1192	Hebra de antisentido de 19meros	ACCAUUUAUAUACAAACAC	2161
SNCA-1193	Hebra de antisentido de 19meros	CACCAUUUAUAUACAAACA	2162
SNCA-225	Hebra de antisentido de	UGAAUUCUUUACACCACA	2163

	19meros		
SNCA-226	Hebra de antisentido de 19meros	AUGAAUCCUUUACACCAC	2164
SNCA-227	Hebra de antisentido de 19meros	AAUGAAUCCUUUACACCA	2165
SNCA-228	Hebra de antisentido de 19meros	UAAUGAAUCCUUUACACC	2166
SNCA-229	Hebra de antisentido de 19meros	CUAAUGAAUCCUUUACAC	2167
SNCA-230	Hebra de antisentido de 19meros	GCUAAUGAAUCCUUUACA	2168
SNCA-231	Hebra de antisentido de 19meros	GGCUAAUGAAUCCUUUAC	2169
SNCA-232	Hebra de antisentido de 19meros	UGGCUAAUGAAUCCUUUA	2170
SNCA-233	Hebra de antisentido de 19meros	AUGGCUAAUGAAUCCUUU	2171
SNCA-234	Hebra de antisentido de 19meros	CAUGGCUAAUGAAUCCUU	2172
SNCA-235	Hebra de antisentido de 19meros	CCAUGGCUAAUGAAUCCU	2173
SNCA-236	Hebra de antisentido de 19meros	UCCAUGGCUAAUGAAUCC	2174
SNCA-237	Hebra de antisentido de 19meros	AUCCAUGGCUAAUGAAUUC	2175
SNCA-238	Hebra de antisentido de 19meros	CAUCCAUGGCUAAUGAAU	2176
SNCA-239	Hebra de antisentido de 19meros	ACAUCCAUGGCUAAUGAAU	2177

SNCA-240	Hebra de antisentido de 19meros	UACAUCCAUGGCUAAUGAA	2178
SNCA-241	Hebra de antisentido de 19meros	AUACAUCCAUGGCUAAUGA	2179
SNCA-242	Hebra de antisentido de 19meros	AAUACAUCCAUGGCUAAUG	2180
SNCA-243	Hebra de antisentido de 19meros	GAAUACAUCCAUGGCUAAU	2181
SNCA-244	Hebra de antisentido de 19meros	UGAAUACAUCCAUGGCUAA	2182
SNCA-245	Hebra de antisentido de 19meros	AUGAAUACAUCCAUGGCUA	2183
SNCA-246	Hebra de antisentido de 19meros	CAUGAAUACAUCCAUGGCU	2184
SNCA-247	Hebra de antisentido de 19meros	UCAUGAAUACAUCCAUGGC	2185
SNCA-248	Hebra de antisentido de 19meros	UUCAUGAAUACAUCCAUGG	2186
SNCA-249	Hebra de antisentido de 19meros	UUUCAUGAAUACAUCCAUG	2187
SNCA-250	Hebra de antisentido de 19meros	CUUUCAUGAAUACAUCCA	2188
SNCA-251	Hebra de antisentido de 19meros	CCUUUCAUGAAUACAUCCA	2189
SNCA-252	Hebra de antisentido de 19meros	UCCUUUCAUGAAUACAUC	2190
SNCA-253	Hebra de antisentido de 19meros	GUCCUUUCAUGAAUACAUC	2191
SNCA-254	Hebra de	AGUCCUUUCAUGAAUACAU	2192

	antisentido de 19meros		
SNCA-256	Hebra de antisentido de 19meros	AAAGUCCUUUCAUGAAUAC	2193
SNCA-330	Hebra de antisentido de 19meros	UGUCUUUCCUGCGCUUCU	2194
SNCA-335	Hebra de antisentido de 19meros	UCUUUUGUCUUUCCUGCUG	2195
SNCA-337	Hebra de antisentido de 19meros	CCUCUUUUGUCUUUCCUGC	2196
SNCA-341	Hebra de antisentido de 19meros	ACACCCUCUUUUGUCUUUC	2197
SNCA-342	Hebra de antisentido de 19meros	AACACCCUCUUUUGUCUUU	2198
SNCA-344	Hebra de antisentido de 19meros	AGAACACCCUCUUUUGUCU	2199
SNCA-345	Hebra de antisentido de 19meros	GAGAACACCCUCUUUUGUC	2200
SNCA-351	Hebra de antisentido de 19meros	UACAUAGAGAACACCCUCU	2201
SNCA-353	Hebra de antisentido de 19meros	CCUACAUAGAGAACACCCU	2202
SNCA-355	Hebra de antisentido de 19meros	AGCCUACAUAGAGAACACC	2203
SNCA-638	Hebra de antisentido de 19meros	UAGUCUUGAUACCCUUCCU	2204
SNCA-641	Hebra de antisentido de 19meros	UCGUAGUCUUGAUACCCUU	2205
SNCA-642	Hebra de antisentido de	UUCGUAGUCUUGAUACCCU	2206

	19meros		
SNCA-647	Hebra de antisentido de 19meros	UCAGGUUCGUAGUCUUGAU	2207
SNCA-648	Hebra de antisentido de 19meros	UUCAGGUUCGUAGUCUUGA	2208
SNCA-650	Hebra de antisentido de 19meros	GCUUCAGGUUCGUAGUCUU	2209
SNCA-652	Hebra de antisentido de 19meros	AGGCUUCAGGUUCGUAGUC	2210
SNCA-653	Hebra de antisentido de 19meros	UAGGCUUCAGGUUCGUAGU	2211
SNCA-654	Hebra de antisentido de 19meros	UUAGGCUUCAGGUUCGUAG	2212
SNCA-656	Hebra de antisentido de 19meros	UCUUAGGCUUCAGGUUCGU	2213
SNCA-657	Hebra de antisentido de 19meros	UUCUUAGGCUUCAGGUUCG	2214
SNCA-659	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUCUUAGGCUUCAGGUU	2215
SNCA-660	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUUCUUAGGCUUCAGGU	2216
SNCA-661	Hebra de antisentido de 19meros	AUAUUUCUUAGGCUUCAGG	2217
SNCA-662	Hebra de antisentido de 19meros	GAUAAUUUCUUAGGCUUCAG	2218
SNCA-663	Hebra de antisentido de 19meros	AGAUAAUUUCUUAGGCUUCA	2219
SNCA-668	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAAAGAUAAUUUCUUAGG	2220

SNCA-669	Hebra de antisentido de 19meros	GAGCAAAGAUUUUCUAG	2221
SNCA-672	Hebra de antisentido de 19meros	UGGGAGCAAAGAUUUUCU	2222
SNCA-675	Hebra de antisentido de 19meros	AACUGGGAGCAAAGAUUU	2223
SNCA-676	Hebra de antisentido de 19meros	AAACUGGGAGCAAAGAUU	2224
SNCA-689	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAGAUCUCAAGAAACUG	2225
SNCA-724	Hebra de antisentido de 19meros	GGAACUGAGCACUUGUACA	2226
SNCA-744	Hebra de antisentido de 19meros	AUGUCAUGACUGGGCACAU	2227
SNCA-745	Hebra de antisentido de 19meros	AAUGUCAUGACUGGGCACA	2228
SNCA-746	Hebra de antisentido de 19meros	AAAUGUCAUGACUGGGCAC	2229
SNCA-751	Hebra de antisentido de 19meros	UUGAGAAAUGUCAUGACUG	2230
SNCA-752	Hebra de antisentido de 19meros	UUUGAGAAAUGUCAUGACU	2231
SNCA-753	Hebra de antisentido de 19meros	CUUUGAGAAAUGUCAUGAC	2232
SNCA-754	Hebra de antisentido de 19meros	ACUUUGAGAAAUGUCAUGA	2233
SNCA-755	Hebra de antisentido de 19meros	AACUUUGAGAAAUGUCAUG	2234
SNCA-756	Hebra de	AAACUUUGAGAAAUGUCAU	2235

	antisentido de 19meros		
SNCA-757	Hebra de antisentido de 19meros	AAAACUUUGAGAAAUGUCA	2236
SNCA-758	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAACUUUGAGAAAUGUC	2237
SNCA-759	Hebra de antisentido de 19meros	UAAAAACUUUGAGAAAUGU	2238
SNCA-760	Hebra de antisentido de 19meros	GUAAAAACUUUGAGAAAUG	2239
SNCA-761	Hebra de antisentido de 19meros	UGUAAAAACUUUGAGAAAU	2240
SNCA-762	Hebra de antisentido de 19meros	CUGUAAAAACUUUGAGAAA	2241
SNCA-789	Hebra de antisentido de 19meros	ACUGCUGAUGGAAGACUUC	2242
SNCA-795	Hebra de antisentido de 19meros	UCAAUCACUGCUGAUGGAA	2243
SNCA-796	Hebra de antisentido de 19meros	UUCAAUCACUGCUGAUGGA	2244
SNCA-797	Hebra de antisentido de 19meros	CUUCAUCACUGCUGAUGG	2245
SNCA-798	Hebra de antisentido de 19meros	ACUUCAUCACUGCUGAUG	2246
SNCA-799	Hebra de antisentido de 19meros	UACUUCAUCACUGCUGAU	2247
SNCA-800	Hebra de antisentido de 19meros	AUACUUCAUCACUGCUGA	2248
SNCA-801	Hebra de antisentido de	GAUACUUCAUCACUGCUG	2249

	19meros		
SNCA-802	Hebra de antisentido de 19meros	AGAUACUUCAAUCACUGCU	2250
SNCA-803	Hebra de antisentido de 19meros	CAGAUACUUCAAUCACUGC	2251
SNCA-804	Hebra de antisentido de 19meros	ACAGAUACUUCAAUCACUG	2252
SNCA-805	Hebra de antisentido de 19meros	UACAGAUACUUCAAUCACU	2253
SNCA-809	Hebra de antisentido de 19meros	CAGGUACAGAUACUUCAAU	2254
SNCA-839	Hebra de antisentido de 19meros	AAAGGGAAGCACCGAAAUG	2255
SNCA-844	Hebra de antisentido de 19meros	CAGUGAAAGGGAAGCACCG	2256
SNCA-845	Hebra de antisentido de 19meros	UCAGUGAAAGGGAAGCACC	2257
SNCA-846	Hebra de antisentido de 19meros	UUCAGUGAAAGGGAAGCAC	2258
SNCA-847	Hebra de antisentido de 19meros	CUUCAGUGAAAGGGAAGCA	2259
SNCA-848	Hebra de antisentido de 19meros	ACUUCAGUGAAAGGGAAGC	2260
SNCA-849	Hebra de antisentido de 19meros	CACUUCAGUGAAAGGGAAG	2261
SNCA-850	Hebra de antisentido de 19meros	UCACUUCAGUGAAAGGGAA	2262
SNCA-851	Hebra de antisentido de 19meros	UUCACUUCAGUGAAAGGGA	2263

SNCA-852	Hebra de antisentido de 19meros	AUUCACUUCAGUGAAAGGG	2264
SNCA-853	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUCACUUCAGUGAAAGG	2265
SNCA-854	Hebra de antisentido de 19meros	GUAUUCACUUCAGUGAAAG	2266
SNCA-855	Hebra de antisentido de 19meros	UGUAUUCACUUCAGUGAAA	2267
SNCA-856	Hebra de antisentido de 19meros	AUGUAUUCACUUCAGUGAA	2268
SNCA-857	Hebra de antisentido de 19meros	CAUGUAUUCACUUCAGUGA	2269
SNCA-858	Hebra de antisentido de 19meros	CCAUGUAUUCACUUCAGUG	2270
SNCA-859	Hebra de antisentido de 19meros	ACCAUGUAUUCACUUCAGU	2271
SNCA-860	Hebra de antisentido de 19meros	UACCAUGUAUUCACUUCAG	2272
SNCA-861	Hebra de antisentido de 19meros	CUACCAUGUAUUCACUUCA	2273
SNCA-863	Hebra de antisentido de 19meros	UGCUACCAUGUAUUCACUU	2274
SNCA-864	Hebra de antisentido de 19meros	CUGCUACCAUGUAUUCACU	2275
SNCA-865	Hebra de antisentido de 19meros	CCUGCUACCAUGUAUUCAC	2276
SNCA-867	Hebra de antisentido de 19meros	ACCCUGCUACCAUGUAUUC	2277
SNCA-868	Hebra de	GACCCUGCUACCAUGUAUU	2278

	antisentido de 19meros		
SNCA-875	Hebra de antisentido de 19meros	ACACAAAGACCCUGCUACC	2279
SNCA-881	Hebra de antisentido de 19meros	CACAGCACACAAAGACCCU	2280
SNCA-883	Hebra de antisentido de 19meros	UCCACAGCACACAAAGACC	2281
SNCA-889	Hebra de antisentido de 19meros	ACAAAAUCCACAGCACACA	2282
SNCA-890	Hebra de antisentido de 19meros	CACAAAAUCCACAGCACAC	2283
SNCA-891	Hebra de antisentido de 19meros	CCACAAAAUCCACAGCACACA	2284
SNCA-892	Hebra de antisentido de 19meros	GCCACAAAAUCCACAGCAC	2285
SNCA-893	Hebra de antisentido de 19meros	AGCCACAAAAUCCACAGCA	2286
SNCA-894	Hebra de antisentido de 19meros	AAGCCACAAAAUCCACAGC	2287
SNCA-895	Hebra de antisentido de 19meros	GAAGCCACAAAAUCCACAG	2288
SNCA-897	Hebra de antisentido de 19meros	UUGAAGCCACAAAAUCCAC	2289
SNCA-898	Hebra de antisentido de 19meros	AUUGAAGCCACAAAAUCCA	2290
SNCA-900	Hebra de antisentido de 19meros	AGAUUGAAGCCACAAAAUC	2291
SNCA-901	Hebra de antisentido de	UAGAUUGAAGCCACAAAAU	2292

	19meros		
SNCA-956	Hebra de antisentido de 19meros	AGGAUUUAGAAAUAAGUGG	2293
SNCA-957	Hebra de antisentido de 19meros	GAGGAUUUAGAAAUAAGUG	2294
SNCA-958	Hebra de antisentido de 19meros	UGAGGAUUUAGAAAUAAGU	2295
SNCA-959	Hebra de antisentido de 19meros	GUGAGGAUUUAGAAAUAAG	2296
SNCA-961	Hebra de antisentido de 19meros	UAGUGAGGAUUUAGAAAUA	2297
SNCA-962	Hebra de antisentido de 19meros	AUAGUGAGGAUUUAGAAAU	2298
SNCA-963	Hebra de antisentido de 19meros	AAUAGUGAGGAUUUAGAAA	2299
SNCA-964	Hebra de antisentido de 19meros	AAAUAGUGAGGAUUUAGAA	2300
SNCA-965	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAUAGUGAGGAUUUAGA	2301
SNCA-966	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAAUAGUGAGGAUUUAG	2302
SNCA-967	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAAAUAGUGAGGAUUUA	2303
SNCA-968	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAAAAUAGUGAGGAUUU	2304
SNCA-969	Hebra de antisentido de 19meros	CAAAAAAUAGUGAGGAUU	2305
SNCA-970	Hebra de antisentido de 19meros	ACAAAAAAUAGUGAGGAU	2306

SNCA-971	Hebra de antisentido de 19meros	AACAAAAAAAAUAGUGAGGA	2307
SNCA-972	Hebra de antisentido de 19meros	CAACAAAAAAAAUAGUGAGG	2308
SNCA-973	Hebra de antisentido de 19meros	GCAACAAAAAAAAUAGUGAG	2309
SNCA-974	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAACAAAAAAAAUAGUGA	2310
SNCA-975	Hebra de antisentido de 19meros	CAGCAACAAAAAAAAUAGUG	2311
SNCA-976	Hebra de antisentido de 19meros	ACAGCAACAAAAAAAAUAGU	2312
SNCA-977	Hebra de antisentido de 19meros	AACAGCAACAAAAAAAAUAG	2313
SNCA-978	Hebra de antisentido de 19meros	CAACAGCAACAAAAAAAAUA	2314
SNCA-979	Hebra de antisentido de 19meros	ACAACAGCAACAAAAAAU	2315
SNCA-980	Hebra de antisentido de 19meros	AACAACAGCAACAAAAAA	2316
SNCA-981	Hebra de antisentido de 19meros	GAACAACAGCAACAAAAA	2317
SNCA-982	Hebra de antisentido de 19meros	UGAACAACAGCAACAAAA	2318
SNCA-983	Hebra de antisentido de 19meros	CUGAACAACAGCAACAAA	2319
SNCA-984	Hebra de antisentido de 19meros	UCUGAACAACAGCAACAAA	2320
SNCA-985	Hebra de	UUCUGAACAACAGCAACAA	2321

	antisentido de 19meros		
SNCA-986	Hebra de antisentido de 19meros	CUUCUGAACAAACAGCAACA	2322
SNCA-987	Hebra de antisentido de 19meros	ACUUCUGAACAAACAGCAAC	2323
SNCA-988	Hebra de antisentido de 19meros	AACUUCUGAACAAACAGCAA	2324
SNCA-989	Hebra de antisentido de 19meros	CAACUUCUGAACAAACAGCA	2325
SNCA-990	Hebra de antisentido de 19meros	ACAACUUCUGAACAAACAGC	2326
SNCA-991	Hebra de antisentido de 19meros	AACAACUUCUGAACAAACAG	2327
SNCA-992	Hebra de antisentido de 19meros	UAACAACUUCUGAACAAACA	2328
SNCA-993	Hebra de antisentido de 19meros	CUAACAACUUCUGAACAAAC	2329
SNCA-994	Hebra de antisentido de 19meros	ACUAACAACUUCUGAACAA	2330
SNCA-995	Hebra de antisentido de 19meros	CACUAACAACUUCUGAACA	2331
SNCA-996	Hebra de antisentido de 19meros	UCACUAACAACUUCUGAAC	2332
SNCA-997	Hebra de antisentido de 19meros	AUCACUAACAACUUCUGAA	2333
SNCA-998	Hebra de antisentido de 19meros	AAUCACUAACAACUUCUGA	2334
SNCA-999	Hebra de antisentido de	AAAUCACUAACAACUUCUG	2335

	19meros		
SNCA-1000	Hebra de antisentido de 19meros	CAAAUCACUAACAACUUCU	2336
SNCA-1001	Hebra de antisentido de 19meros	GCAAAUCACUAACAACUUC	2337
SNCA-1002	Hebra de antisentido de 19meros	AGCAAAUCACUAACAACUU	2338
SNCA-1003	Hebra de antisentido de 19meros	UAGCAAAUCACUAACAACU	2339
SNCA-1004	Hebra de antisentido de 19meros	AUAGCAAAUCACUAACAAC	2340
SNCA-1005	Hebra de antisentido de 19meros	GAUAGCAAAUCACUAACAA	2341
SNCA-1028	Hebra de antisentido de 19meros	CACCUAAAAAUCUUAUAU	2342
SNCA-1029	Hebra de antisentido de 19meros	ACACCUAAAAAUCUUAUAA	2343
SNCA-1030	Hebra de antisentido de 19meros	GACACCUAAAAAUCUUAUA	2344
SNCA-1031	Hebra de antisentido de 19meros	AGACACCUAAAAAUCUUAU	2345
SNCA-1032	Hebra de antisentido de 19meros	AAGACACCUAAAAAUCUUA	2346
SNCA-1033	Hebra de antisentido de 19meros	AAAGACACCUAAAAAUCUU	2347
SNCA-1034	Hebra de antisentido de 19meros	AAAAGACACCUAAAAAUCU	2348
SNCA-1035	Hebra de antisentido de 19meros	UAAAAGACACCUAAAAAUC	2349

SNCA-1036	Hebra de antisentido de 19meros	UUAAAAGACACCUAAAAAU	2350
SNCA-1037	Hebra de antisentido de 19meros	AUUAAAAGACACCUAAAAA	2351
SNCA-1038	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUAAAAGACACCUAAAA	2352
SNCA-1039	Hebra de antisentido de 19meros	UCAUUAAAAGACACCUAAA	2353
SNCA-1040	Hebra de antisentido de 19meros	AUCAUUAAAAGACACCUAA	2354
SNCA-1041	Hebra de antisentido de 19meros	UAUCAUUAAAAGACACCUA	2355
SNCA-1042	Hebra de antisentido de 19meros	GUAUCAUUAAAAGACACCU	2356
SNCA-1043	Hebra de antisentido de 19meros	AGUAUCAUUAAAAGACACC	2357
SNCA-1044	Hebra de antisentido de 19meros	CAGUAUCAUUAAAAGACAC	2358
SNCA-1045	Hebra de antisentido de 19meros	ACAGUAUCAUUAAAAGACA	2359
SNCA-1046	Hebra de antisentido de 19meros	GACAGUAUCAUUAAAAGAC	2360
SNCA-1047	Hebra de antisentido de 19meros	AGACAGUAUCAUUAAAAGA	2361
SNCA-1048	Hebra de antisentido de 19meros	UAGACAGUAUCAUUAAAAG	2362
SNCA-1049	Hebra de antisentido de 19meros	UUAGACAGUAUCAUUAAAA	2363
SNCA-1050	Hebra de	CUUAGACAGUAUCAUUAAA	2364

	antisentido de 19meros		
SNCA-1051	Hebra de antisentido de 19meros	UCUUAGACAGUAUCAUUA	2365
SNCA-1052	Hebra de antisentido de 19meros	UUCUUAGACAGUAUCAUUA	2366
SNCA-1053	Hebra de antisentido de 19meros	AUUCUUAGACAGUAUCAUU	2367
SNCA-1054	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUCUUAGACAGUAUCAU	2368
SNCA-1055	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUUCUUAGACAGUAUCA	2369
SNCA-1056	Hebra de antisentido de 19meros	AUUAUUCUUAGACAGUAUC	2370
SNCA-1057	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUAUUCUUAGACAGUAU	2371
SNCA-1058	Hebra de antisentido de 19meros	UCAUUAUUCUUAGACAGUA	2372
SNCA-1078	Hebra de antisentido de 19meros	UUAACAAAUUUCACAAUAC	2373
SNCA-1079	Hebra de antisentido de 19meros	AUUAACAAAUUUCACAAUA	2374
SNCA-1080	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUAACAAAUUUCACAAU	2375
SNCA-1086	Hebra de antisentido de 19meros	UAUAUAUAUUAACAAUUU	2376
SNCA-1087	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUAUAUAUUAACAAUU	2377
SNCA-1088	Hebra de antisentido de	AUUAUAUAUAUUAACAAU	2378

	19meros		
SNCA-1089	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUUAUUAUUAACAAA	2379
SNCA-1090	Hebra de antisentido de 19meros	GUAUUUAUUAUUAACAA	2380
SNCA-1091	Hebra de antisentido de 19meros	AGUAUUUAUUAUUAACA	2381
SNCA-1092	Hebra de antisentido de 19meros	AAGUAUUUAUUAUUAAC	2382
SNCA-1093	Hebra de antisentido de 19meros	UAAGUAUUUAUUAUUA	2383
SNCA-1116	Hebra de antisentido de 19meros	AUAGUUUCAUGCACAU	2384
SNCA-1117	Hebra de antisentido de 19meros	CAUAGUUUCAUGCACAU	2385
SNCA-1119	Hebra de antisentido de 19meros	UGCAUAGUUUCAUGCAC	2386
SNCA-1120	Hebra de antisentido de 19meros	GUGCAUAGUUUCAUGC	2387
SNCA-1121	Hebra de antisentido de 19meros	GGUGCAUAGUUUCAUGC	2388
SNCA-1122	Hebra de antisentido de 19meros	AGGUGCAUAGUUUCAUC	2389
SNCA-1123	Hebra de antisentido de 19meros	UAGGUGCAUAGUUUCAUC	2390
SNCA-1124	Hebra de antisentido de 19meros	AUAGGUGCAUAGUUUCAUG	2391
SNCA-1125	Hebra de antisentido de 19meros	UAUAGGUGCAUAGUUUCAU	2392

SNCA-1126	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUAGGUGCAUAGUUUCA	2393
SNCA-1127	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAUAGGUGCAUAGUUUC	2394
SNCA-1128	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUAUAGGUGCAUAGUUU	2395
SNCA-1129	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUUAUAGGUGCAUAGUU	2396
SNCA-1130	Hebra de antisentido de 19meros	GUAUUUAUAGGUGCAUAGU	2397
SNCA-1131	Hebra de antisentido de 19meros	AGUAUUUAUAGGUGCAUAG	2398
SNCA-1132	Hebra de antisentido de 19meros	UAGUAUUUAUAGGUGCAUA	2399
SNCA-1133	Hebra de antisentido de 19meros	UUAGUAUUUAUAGGUGCAU	2400
SNCA-1194	Hebra de antisentido de 19meros	UCACCAUUUAUUAUACAAAC	2401
SNCA-1195	Hebra de antisentido de 19meros	CUCACCAUUUAUUAUACAAA	2402
SNCA-1196	Hebra de antisentido de 19meros	UCUCACCAUUUAUUAUACAA	2403
SNCA-1197	Hebra de antisentido de 19meros	UUCUCACCAUUUAUUAUACA	2404
SNCA-1198	Hebra de antisentido de 19meros	AUUCUCACCAUUUAUUAUAC	2405
SNCA-1199	Hebra de antisentido de 19meros	AAUUCUCACCAUUUAUUAUA	2406
SNCA-1200	Hebra de	UAAUUCUCACCAUUUAUAU	2407

	antisentido de 19meros		
SNCA-1201	Hebra de antisentido de 19meros	UUAAUUCUCACCAUUUAUA	2408
SNCA-1202	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAAUUCUCACCAUUUAU	2409
SNCA-1203	Hebra de antisentido de 19meros	UUUUAAUUCUCACCAUUUA	2410
SNCA-1204	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUUAAUUCUCACCAUUU	2411
SNCA-1205	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUUUAAUUCUCACCAU	2412
SNCA-1206	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUUUUAAUUCUCACCAU	2413
SNCA-1207	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAUUUUAAUUCUCACCA	2414
SNCA-1208	Hebra de antisentido de 19meros	UUUUUUUUAAUUCUCACC	2415
SNCA-1250	Hebra de antisentido de 19meros	UGAGAUGGGAUAAAAUAA	2416
SNCA-1252	Hebra de antisentido de 19meros	AGUGAGAUGGGAUAAAAU	2417
SNCA-1253	Hebra de antisentido de 19meros	AAGUGAGAUGGGAUAAAA	2418
SNCA-1254	Hebra de antisentido de 19meros	AAAGUGAGAUGGGAUAAAA	2419
SNCA-1255	Hebra de antisentido de 19meros	UAAAGUGAGAUGGGAUAAA	2420
SNCA-1256	Hebra de antisentido de	UUAAAGUGAGAUGGGAUAA	2421

	19meros		
SNCA-1257	Hebra de antisentido de 19meros	AUUAAAGUGAGAUGGGAUA	2422
SNCA-1258	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUAAGUGAGAUGGGAU	2423
SNCA-1259	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUUAAGUGAGAUGGGA	2424
SNCA-1260	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUAUUAAGUGAGAUGGG	2425
SNCA-1261	Hebra de antisentido de 19meros	UAUUAUUAAGUGAGAUGG	2426
SNCA-1262	Hebra de antisentido de 19meros	UUAUUAUUAAGUGAGAUG	2427
SNCA-1263	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAUUAUUAAGUGAGAU	2428
SNCA-1264	Hebra de antisentido de 19meros	UUUAUUAUUAAGUGAGA	2429
SNCA-1265	Hebra de antisentido de 19meros	UUUUUAUUAUUAAGUGAG	2430
SNCA-1266	Hebra de antisentido de 19meros	AUUUUUAUUAUUAAGUGA	2431
SNCA-1267	Hebra de antisentido de 19meros	GAUUUUUAUUAUUAAGUG	2432
SNCA-1351	Hebra de antisentido de 19meros	AAUCCUCCUUCUCAAU	2433
SNCA-1365	Hebra de antisentido de 19meros	UCUACCUCUUCUAAAAUUC	2434
SNCA-1372	Hebra de antisentido de 19meros	CAUUUUCUCUACCUCUUCU	2435

SNCA-1373	Hebra de antisentido de 19meros	CCAUUUUCUCUACCUCUUC	2436
SNCA-1374	Hebra de antisentido de 19meros	UCCAUUUUCUCUACCUCUU	2437
SNCA-1375	Hebra de antisentido de 19meros	UCCAUUUUCUCUACCUCU	2438
SNCA-1376	Hebra de antisentido de 19meros	GUCCAUUUUCUCUACCUC	2439
SNCA-1377	Hebra de antisentido de 19meros	UGUCCAUUUUCUCUACCU	2440
SNCA-1379	Hebra de antisentido de 19meros	AAUGUCCAUUUUCUCUAC	2441
SNCA-1380	Hebra de antisentido de 19meros	UAAUGUCCAUUUUCUCUA	2442
SNCA-1381	Hebra de antisentido de 19meros	UAAUGUCCAUUUUCUCU	2443
SNCA-1382	Hebra de antisentido de 19meros	GUUAAUGUCCAUUUUCUC	2444
SNCA-1383	Hebra de antisentido de 19meros	GGUAAUGUCCAUUUUCU	2445
SNCA-1384	Hebra de antisentido de 19meros	GGGUAAUGUCCAUUUUC	2446
SNCA-1385	Hebra de antisentido de 19meros	AGGGUAAUGUCCAUUUU	2447
SNCA-1388	Hebra de antisentido de 19meros	UGUAGGGUAAUGUCCAU	2448
SNCA-1428	Hebra de antisentido de 19meros	AAAACACACUUCUGGCAGU	2449
SNCA-1429	Hebra de	CAAAACACACUUCUGGCAG	2450

	antisentido de 19meros		
Cebador directo	cebador qPCR	AGGGTGTTCTCTATGTAGGCT	2451
Cebador inverso	cebador qPCR	ACTGCTCCTCCAACATTTGTC	2452
Sonda	Sonda qPCR	TGCTCTTTG/ZEN/GTCTTCTCAGCCACTG	2453
Cebador directo	Ensayo SYBR	ACAGTGGCTGAGAAGACCAA	2454
Cebador inverso	Ensayo SYBR	CTCCCTCCACTGTCTTCTGG	2455
Sonda	Ensayo SYBR	ACCCGTCACCACCGCTCCTCC	2456

