

OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO SYF2

[1] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/482,514, presentada el 31 de enero de 2023, y de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/513,063, presentada el 11 de julio de 2023, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[2] La presente invención se refiere a oligonucleótidos antisentido (ASO) de exones crípticos SYF2, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para tratar, inhibir, suprimir y prevenir enfermedades neurológicas o neurodegenerativas con estos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[3] Muchos trastornos neurodegenerativos en pacientes son difíciles de tratar eficazmente, especialmente cuando no se comprende completamente la patología de un trastorno neurodegenerativo en un paciente en particular.

[4] La publicación internacional n.º WO 2021/150840 divulga un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa mediante la administración de un inhibidor de SYF2.

[5] Sigue existiendo la necesidad de tratamientos eficaces para muchos trastornos neurodegenerativos, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (FTD).

COMPENDIO DE LA INVENCION

[6] La presente invención se refiere a oligonucleótidos antisentido crípticos SYF2 (ASO), composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

[7] Una modalidad es un ASO de cadena simple que suprime la expresión de SYF2, donde el ASO tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 12 o 15 nucleobases consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-1052 (tales como 1-266, 533-573 y 615-833). La secuencia de nucleobases del ASO puede comprender hasta 30, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 18, 17, 16 o 15 nucleobases consecutivas

de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-1052 (tales como 1-266, 533-573 y 615-833). El ASO también puede ser cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1052 (tales como 1-266, 533-573 y 615-833).

[8] Otra modalidad es un ASO de cadena simple que comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-266, 533-573 y 615-833. Aun otra modalidad es un ASO de cadena simple que comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-50, 533-573 y 615-833. Aun otra modalidad es un ASO de cadena simple que comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 267-316, 574-614 y 834-1052.

[9] Otra modalidad es un ASO de cadena simple que comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1052. Aun otra modalidad es un ASO de cadena simple de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1052.

[10] Aun otra modalidad es un oligonucleótido que comprende o consiste en 12 a 30 nucleósidos unidos y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, 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 nucleobases consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-266, 533-573 y 615-833. El oligonucleótido puede comprender hasta 25, 24, 23, 22, 21, 20, 18, 17, 16 o 15 nucleobases consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-266, 533-573 y 615-833.

[11] Aun otra modalidad es un oligonucleótido que comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-266, 533-573 y 615-833. En una modalidad, el oligonucleótido tiene de 12 a 30 nucleósidos unidos.

[12] En determinadas modalidades, al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido modificado, y el enlace internucleósido modificado puede ser un enlace internucleósido fosforotioato o un enlace internucleósido fosfodiéster. Al menos uno de los nucleósidos puede ser también una nucleobase modificada.

[13] En otras modalidades, al menos un nucleósido del ASO puede ser un resto de azúcar modificado, donde ese resto de azúcar modificado puede ser un resto de azúcar bicíclico, o el resto de azúcar modificado puede comprender un grupo 2'-O-metoxietilo, grupo de 2'-F, o 2'-O-hexadecilo. En determinados aspectos, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente 4'-

CH(R)-O-2' donde el grupo R es, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₂ o un grupo protector. En una modalidad, el resto de azúcar bicíclica comprende un puente 4-(CH₂)₂-O-2 ("ENA" o ácido nucleico con puente de etileno).

[14] En otras modalidades más, el ASO es un gapmer (por ejemplo, un gapmer MOE), donde un segmento de gap puede consistir en 8 a 12 desoxinucleósidos enlazados, un segmento de ala 5' que consiste en 3 a 5 nucleósidos enlazados y un segmento de ala 3' que consiste en 3 a 5 nucleósidos enlazados. En ciertos aspectos, el segmento de espacio puede ubicarse entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde un nucleósido de cada segmento del ala comprende un resto de azúcar modificada (por ejemplo, una con un grupo 2'-O-metoxietilo).

[15] En otras modalidades, el oligonucleótido consiste en 12 a 30 nucleósidos unidos y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, 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 nucleobases consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1-266, 533-573 y 615-833.

[16] Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende un ASO SYF2 de la presente invención y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral, tal como inyección intracerebroventricular o administración intratecal.

[17] Incluso otra modalidad es un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad neurológica o neurodegenerativa mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ASO SYF2 o una composición farmacéutica descrita en la presente.

[18] Incluso otra modalidad es un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno de SYF2 mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de ASO SYF2 o una composición farmacéutica descrita en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[19] La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra los niveles de expresión de SYF2 humano (normalizado a GAPDH) en células HeLa después de la transfección con un ASO

(NC) de control negativo o uno de ASO-1 a ASO-50 (25 nM) de la Tabla 2B. ASO-20, ASO-21 y ASO-22 redujeron significativamente la expresión de *SYF2* humano. En las figuras 1 a 6, **** se refiere a $p < 0,0001$, *** se refiere a $p < 0,001$, ** se refiere a $p < 0,01$ y * se refiere a $p < 0,05$.

5 **[20]** La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra los niveles de expresión de *SYF2* humano (normalizado a GAPDH) en células HeLa después de la transfección con un ASO NC o uno de ASO-51 a ASO-74 (25 nM) de la Tabla 2B. ASO-53, ASO-58 y ASO-60 redujeron significativamente la expresión de *SYF2* humano.

10 **[21]** La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra los niveles de expresión de *SYF2* humano (normalizado a GAPDH) en células HeLa después de la transfección con un ASO NC o uno de ASO-75 a ASO-100 (25 nM) de la Tabla 2B. ASO-83, ASO-84, ASO-90, ASO-92, ASO-96 y ASO-97 redujeron significativamente la expresión de *SYF2* humano.

15 **[22]** La Figura 4 es un gráfico de barras que muestra los niveles de expresión de *SYF2* humano (normalizado a GAPDH) en células HeLa después de la transfección con un ASO NC o uno de ASO-101 a ASO-121 (25 nM) de la Tabla 2B. ASO-120 redujo significativamente la expresión de *SYF2* humano.

20 **[23]** La Figura 5 es un gráfico de barras de los niveles de expresión de *SYF2* (normalizado hasta HPRT) en neuronas corticales derivadas de iPSC (neuronas inducidas por Ngn2, Ngn2-iN) después del tratamiento mediante gymnosia con un ASO NC o ASO-19, ASO-24, ASO-25, ASO-32, ASO-35, ASO-42, ASO-43, ASO-63, ASO-69, ASO-70, ASO-80, ASO-86 y ASO-120.

[24] La Figura 6 es un gráfico de barras de los niveles de expresión de *SYF2* humano (normalizado hasta HPRT) en Ngn2-iN tratado con 10 μ M de ASO NC o uno de ASO-122 a ASO-219.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[25] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluidas las definiciones. Los métodos y materiales preferidos se describen a continuación, aunque en la práctica o en
30 las pruebas de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente. Todas las publicaciones, solicitudes de patente,

patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante esta referencia en su totalidad. Los materiales, métodos y ejemplos descritos en este documento son solo ilustrativos y no pretenden ser taxativos. La terminología utilizada en la presente únicamente tiene el fin de describir ejemplos de modalidades particulares y no pretende ser taxativa.

Definiciones

[26] Los términos “comprende”, “incluye”, “tiene”, “puede”, “contiene”, y variantes de los mismos, tal como se utilizan en la presente, pretenden ser frases, términos o palabras de transición abiertos que no excluyen la posibilidad de actos o estructuras adicionales.

[27] Las formas en singular “un”, “uno” y “el” incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

[28] La presente descripción también contempla otras modalidades “que comprenden”, “consisten en” y “consisten esencialmente en” las modalidades o elementos que se presentan en la presente, ya sea que se establezcan explícitamente o no.

[29] Tal como se usa en la presente, “2'-desoxinucleósido” significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H(H)furanosilo, como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) naturales y una nucleobase. En determinadas modalidades, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada y un resto de azúcar furanosilo o puede comprender una nucleobase (uracilo) de ARN y un resto de azúcar furanosilo.

[30] Tal como se usa en la presente, “nucleósido sustituido en 2'” significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar sustituido en 2'. Tal como se usa en la presente, “sustituido en 2'” en referencia a un resto de azúcar significa un resto de azúcar que comprende al menos un grupo sustituyente en 2' distinto de H u OH.

[31] Tal como se usa en la presente, “molécula antisentido” significa un ácido nucleico oligomérico o un dúplex oligomérico capaz de lograr al menos una actividad antisentido.

[32] El modificador “alrededor de” usado con relación a una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye al menos el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). También se debe considerar que el modificador “alrededor de” describe el intervalo definido por los valores

absolutos de los dos extremos. Por ejemplo, la expresión “de alrededor de 2 a alrededor de 4” también describe el intervalo “de 2 a 4”. La expresión “alrededor de” puede referirse a más o menos el 10 % del número indicado. Por ejemplo, “alrededor de 10 %” puede indicar un intervalo de 9 % a 11 %, y “alrededor de 1” puede significar de 0,9 a 1,1. Otros significados de “alrededor de” pueden ser evidentes a partir del contexto, tal como redondeo, por lo que, por ejemplo, “alrededor de 1” también puede significar de 0,5 a 1,4.

[33] Para la recitación de intervalos numéricos en la presente, se contempla explícitamente cada número intermedio con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo 6-9, se contemplan los números 7 y 8 además del 6 y 9, y para el intervalo 6,0-7,0, el número 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0 están contemplados explícitamente.

[34] Tal como se usa en la presente, “azúcar bicíclico” o “resto de azúcar bicíclico” significa un resto de azúcar modificado que comprende dos anillos, donde el segundo anillo se forma a través de un puente que conecta dos de los átomos en el primer anillo para formar así una estructura bicíclica. En determinadas modalidades, el primer anillo del resto de azúcar bicíclico es un resto furanosilo. En determinadas modalidades, el resto de azúcar bicíclico no comprende un resto furanosilo. Tal como se usa en la presente, “nucleósido bicíclico” o “BNA” significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico.

[35] Tal como se utiliza en la presente, “población enriquecida en forma quiral” significa múltiples moléculas de fórmula molecular idéntica, donde la cantidad o el porcentaje de moléculas dentro de la población que contiene una configuración estereoquímica particular en un centro quiral particular es mayor que la cantidad o porcentaje de moléculas que se espera que contengan la misma configuración estereoquímica particular en el mismo centro quiral particular dentro de la población si el centro quiral particular fuera estereoaleatorio. Las poblaciones de moléculas enriquecidas quiralmente que tienen múltiples centros quirales dentro de cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En determinadas modalidades, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, las moléculas son compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados.

[36] Tal como se utiliza en la presente, “complementario/a” con referencia a un oligonucleótido significa que al menos 70 % de las nucleobases del oligonucleótido o una o más regiones de este y las nucleobases de otro ácido nucleico o una o más regiones de este son capaces de unirse mediante hidrógeno entre sí cuando la secuencia de nucleobases del

oligonucleótido y el otro ácido nucleico se alinean en direcciones opuestas. Por nucleobases complementarias se entienden nucleobases que son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí. Los pares de nucleobases complementarias incluyen adenina (A) y timina (T); adenina (A) y uracilo (U); citosina (C) y guanina (G); y 5-metilcitosina (mC) y guanina (G). Los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido. Por el contrario, se toleran algunos errores de emparejamiento. Tal como se usa en la presente, “completamente complementario” o “100 % complementario” en referencia a oligonucleótidos significa que los oligonucleótidos son complementarios a otro oligonucleótido o ácido nucleico en cada nucleósido del oligonucleótido.

[37] Tal como se usa en la presente, “gapmer” significa un oligonucleótico modificado que comprende una región interna con múltiples nucleósidos que sustentan la escisión de la RNasa H se encuentra posicionada entre regiones externas con uno o más nucleósidos, donde los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos del nucleósido o los nucleósidos que comprenden las regiones externas. Se puede hacer referencia a la región interna como el “espacio” y se puede hacer referencia a las regiones externas como las “alas”. A menos que se indique lo contrario, “gapmer” se refiere a un motivo de azúcar. A menos que se indique lo contrario, los restos de azúcar de los nucleósidos del espacio de un gapmer son 2'-desoxifuranosilo no modificado. Por lo tanto, el término “gapmer MOE” indica un gapmer que tiene un motivo de azúcar de nucleósidos 2'-MOE en ambas alas y un espacio de 2'-desoxinucleósidos. A menos que se indique lo contrario, un gapmer MOE puede comprender uno o más enlaces internucleósidos modificados y/o nucleobases modificadas y dichas modificaciones no necesariamente siguen el patrón gapmer de las modificaciones de azúcar. En las Tablas 2A y 2B, a continuación, se proporcionan ejemplos de gapmers de MOE.

[38] “Inhibir” como se usa en la presente se refiere a la capacidad de antagonizar, prohibir, prevenir, suprimir, restringir, retardar, interrumpir, alterar, eliminar, detener o revertir sustancialmente la progresión o gravedad de la actividad de un agente particular (por ejemplo, agente infeccioso) o enfermedad.

[39] Tal como se utiliza en la presente, la expresión “enlace internucleósido” es el enlace covalente entre nucleósidos contiguos en un oligonucleótido. Tal como se usa en la presente,

"enlace internucleósido modificado" significa cualquier enlace internucleósido distinto de un enlace internucleósido fosfodiéster. El "enlace fosforotioato" es un enlace internucleósido modificado donde uno de los átomos de oxígeno que no forman parte de un enlace internucleósido fosfodiéster se reemplaza por un átomo de azufre.

5 **[40]** Tal como se usa en la presente, "MOE" significa metoxietilo. "2'-MOE" significa un grupo -OCH₂CH₂OCH₃ en la posición 2' de un anillo furanosilo.

[41] Una "enfermedad neurológica" es cualquier enfermedad que causa anomalías eléctricas, bioquímicas o estructurales en el cerebro, la columna vertebral o las neuronas. Por ejemplo, una enfermedad neurológica puede ser una enfermedad neurodegenerativa.

10 **[42]** Tal como se utiliza en la presente, "resto de azúcar modificado no bicíclico" significa un resto de azúcar modificado que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

[43] Tal como se usa en la presente, "nucleobase" significa una nucleobase no modificada o una nucleobase modificada. Tal como se usa en la presente, una "nucleobase no modificada" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) o guanina (G). Tal como se usa
15 en la presente, una "nucleobase modificada" es un grupo de átomos distintos de A, T, C, U o G no modificados capaces de emparejarse con al menos una nucleobase no modificada o una nucleobase modificada. Una "5-metilcitosina" o "mC" es una nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede emparejarse con cualquiera de las cinco
20 nucleobases no modificadas. Tal como se usa en la presente, "secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier modificación de enlace de azúcar o internucleósido.

[44] Según se usa en la presente memoria, "nucleósido" significa un compuesto que comprende una nucleobase y un resto de azúcar. La nucleobase y el resto de azúcar están
25 cada uno, independientemente, modificados o sin modificar. Tal como se usa en la presente, un "nucleósido modificado" hace referencia a un nucleósido que comprende una nucleobase modificada y/o un resto de azúcar modificado. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de nucleobase. Los "nucleósidos unidos" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no se presentan nucleósidos
30 adicionales entre los que están unidos).

[45] Tal como se usa en la presente, "compuesto oligomérico" significa un oligonucleótido

y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o un grupo terminal. Un compuesto oligomérico puede aparearse con un segundo compuesto oligomérico que es complementario respecto al primer compuesto oligomérico o puede no estar apareado. Un "compuesto oligomérico monocatenario" es un compuesto oligomérico no emparejado. El término "dúplex oligomérico" significa un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos que tienen secuencias de nucleobases complementarias. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede denominarse "compuesto oligomérico dúplex".

[46] Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido" significa una cadena de nucleósidos enlazados conectados a través de enlaces internucleósidos, donde cada nucleósido y enlace internucleósido puede estar modificado o no modificado. Los enlaces internucleósido pueden ser cualquiera de los descritos en la presente. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 8-50 nucleósidos enlazados. Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido, donde al menos un nucleósido o enlace internucleósido está modificado. Tal como se usa en la presente, "oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación de nucleósidos o modificaciones internucleósidos.

[47] "SYF2", también conocido en la técnica como "Factor de empalme de pre-ARNm SYF2", codifica una proteína nuclear que interactúa con la proteína de unión de tipo ciclina D 1, que se cree que es un regulador del ciclo celular en la transición G1/S. Se ha demostrado que SYF2 reduce la agregación y la deslocalización de TDP-43 y la inclusión de exones crípticos, al mismo tiempo que rescata C9ORF72 y asegura la supervivencia esporádica de las neuronas de ELA. Se ha demostrado que TDP-43 disminuye la incorporación de exones crípticos que dan lugar a transcripciones de ARN no productivas. En consecuencia, una pérdida o disminución del TDP-43 nuclear en las neuronas motoras dará como resultado una reducción de los niveles de ARNm de muchos genes, incluido STMN2, que transcribe una proteína de unión a microtúbulos. Se ha demostrado que la pérdida de STMN2 compromete el crecimiento de neuritas en las neuronas motoras.

[48] Tal como se utiliza en el presente documento, una "enfermedad o trastorno de SYF2" incluye enfermedades y trastornos de degradación lisosomal mediados por SYF2. Por ejemplo, una enfermedad o trastorno de SYF2 incluye, pero no se limita a, enfermedades amiloides (como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de

Huntington, la diabetes tipo 2, la amiloidosis diabética y la amiloide crónica relacionada con la hemodiálisis), la esclerosis múltiple y un trastorno de MPS (como MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS HID, MPS IVA, MPS IVB, MPS VI, MPS VII o MPS IX). En algunas modalidades, las enfermedades son trastornos autoinmunes (tales como esclerosis múltiple, 5 artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Still del adulto, síndrome de Becet, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Crohn, lepra, osteomielitis, tuberculosis, bronquiectasia crónica, enfermedad de Castleman) o trastornos del SNC (tales como encefalopatías espongiformes (Creutzfeld-Jakob, Kuru, Mad Cow)). Las composiciones y métodos de la divulgación se pueden usar para 10 tratar a individuos con enfermedades de almacenamiento lisosomal que comprenden administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ASO SYF2 o una composición farmacéutica descrita en este documento. En algunas modalidades, los ASO y las composiciones de la divulgación disminuyen o inhiben la actividad de SYF2 y alteran la biogénesis, la función o la dinámica de los sistemas endosómicos o 15 lisosómicos de una manera que reduce la abundancia del material almacenado anormalmente en el lisosoma en enfermedades de almacenamiento lisosómico. En algunas modalidades, los ASO y las composiciones apuntan, disminuyen o inhiben la actividad de SYF2, alterando así la biogénesis, las funciones o la dinámica del retículo endoplásmico o el aparato de Golgi de una manera que reduce la abundancia del material almacenado anormalmente en el lisosoma 20 en enfermedades de almacenamiento lisosomal. En otras modalidades, la enfermedad es un trastorno neurológico.

[49] Tal como se usa en la presente, “resto de azúcar” significa un resto de azúcar no modificado o un resto de azúcar modificado. El símbolo primo en superíndice (') se utiliza para describir la numeración de un azúcar en un nucleósido o nucleótido (las posiciones de las 25 nucleobases se numeran sin el primo). Cuando se describe únicamente el azúcar, no se utiliza el símbolo primo. Tal como se usa en la presente, “resto de azúcar no modificado” significa un resto 2-OH(H) furanosilo, como se encuentra en el ARN (un “resto de azúcar de ARN no modificado”), o un resto 2-H(H), como se encuentra en el ADN (un “resto de azúcar de ADN no modificado”). Los restos de azúcar no modificados tienen un hidrógeno en cada una de las 30 posiciones 1, 3 y 4, un oxígeno en la posición 3 y dos hidrógenos en la posición 5. Tal como se usa en la presente, “resto de azúcar modificado” o “azúcar modificado” significa un resto de

azúcar furanosilo modificado o un sustituto de azúcar. Tal como se usa en la presente, resto de azúcar furanosilo modificado significa un azúcar furanosilo que comprende un sustituyente distinto de hidrógeno en lugar de al menos un hidrógeno de un resto de azúcar no modificado. En determinadas modalidades, un resto de azúcar furanosilo modificado es un resto de azúcar 2-sustituido. Dichos restos de azúcar furanosilo modificado incluyen azúcares bicíclicos y azúcares no bicíclicos.

[50] "Sujeto" y "paciente", como se usan en la presente, se refieren indistintamente a cualquier vertebrado, incluido, entre otros, un mamífero (por ejemplo, vaca, cerdo, camello, llama, caballo, cabra, conejo, oveja, hámster, cobaya, gato, perro, rata y ratón, un primate no humano (por ejemplo, un mono, como un mono cinomolgo o rhesus, chimpancé, etc.) y un ser humano). En algunas modalidades, el sujeto puede ser humano o no humano. En una modalidad preferida, el sujeto o paciente es un ser humano. El sujeto o paciente puede estar sometido a otras formas de tratamiento.

[51] Una "cantidad terapéuticamente eficaz", o "dosis eficaz" o "cantidad eficaz", como se usan indistintamente en la presente, a menos que se defina lo contrario, significa una dosis de un fármaco eficaz durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado terapéutico deseado. Un experto en la técnica puede determinar una dosis eficaz y puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del fármaco para provocar una respuesta deseada en el individuo. Este término, tal como se usa en la presente, también puede referirse a una cantidad eficaz para provocar un efecto in vivo deseado en un animal, mamífero o ser humano, tal como reducir y/o inhibir la función de un receptor. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones (por ejemplo, el agente puede administrarse como tratamiento preventivo o terapéuticamente en cualquier etapa de la progresión de la enfermedad, antes o después de los síntomas, y similares), aplicaciones o dosificaciones y no pretende limitarse a una formulación, combinación o vía de administración particular. Está dentro del alcance de la presente descripción que el fármaco pueda administrarse en diversos momentos durante el curso del tratamiento del sujeto. Los tiempos de administración y las dosis utilizadas dependerán de varios factores, tales como el objetivo del tratamiento (por ejemplo, tratar versus prevenir), la condición del sujeto, etc. y pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica.

[52] Tal como se usa en la presente, el término "tratar" o "que trata" a un sujeto, se refiere a administrar una composición o agente descrito en la presente al sujeto, de manera que al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno se cura, alivia, altera, remedia, reduce o mejora. El tratamiento incluye administrar una cantidad eficaz para aliviar, alterar, remediar, reducir y/o mejorar uno o más síntomas asociados con una enfermedad o trastorno. El tratamiento puede inhibir el deterioro o empeoramiento de un síntoma asociado con la enfermedad o trastorno.

Oligonucleótidos antisentido

[53] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos de azúcar modificados y/o restos de azúcar no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón definido o motivo de azúcar. En ciertos casos, dichos motivos de azúcar incluyen, entre otros, cualquiera de las modificaciones de azúcar analizadas en la presente.

[54] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo gapmer, que se define por dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o "espacio". Las tres regiones de un motivo gapmer incluyen el "ala 5'", el "espacio" y el "ala 3'" que forman una secuencia contigua de nucleósidos donde al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del espacio. Específicamente, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cerca del espacio (el nucleósido 3' más cercano del ala 5' y el nucleósido 5' más cercano del ala 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos vecinos del espacio, definiendo así el límite entre las alas y el espacio (es decir, la unión ala/espacio). En ciertas modalidades, los restos de azúcar dentro del espacio son iguales entre sí. En ciertas modalidades, el espacio incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto de azúcar que difiere del resto de azúcar de uno o más otros nucleósidos del espacio. En ciertas modalidades, los motivos de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gapmer simétrico). En ciertas modalidades, el motivo de azúcar del ala 5' difiere del motivo de azúcar del ala 3' (gapmer asimétrico).

[55] En determinadas modalidades, las alas de un gapmer comprende 1-5 nucleósidos. En ciertas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gapmer es un nucleósido modificado.

[56] En determinadas modalidades, el espacio de un gapmer comprende 7-12 nucleósidos (por ejemplo, 10 nucleósidos). En determinadas modalidades, cada nucleósido del espacio es un nucleósido 2'-desoxi no modificado.

[57] En ciertas modalidades, el gapmer es un gapmer desoxirribonucleico. En algunas modalidades, los nucleósidos en el lado de espacio de cada ala/unión de espacio son nucleósidos 2'-desoxi no modificados y los nucleósidos en los lados de las alas de cada ala/unión de espacio son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, cada nucleósido del espacio es un nucleósido de 2'-desoxi no modificado. En ciertas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gapmer es un nucleósido modificado.

[58] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado. En tales modalidades, cada nucleósido de la región completamente modificada del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado. En determinadas modalidades, cada nucleósido del oligonucleótido modificado total comprende un resto de glúcido modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de glúcido completamente modificado, donde cada nucleósido dentro de la región completamente modificada comprende el mismo resto de glúcido modificado, que se denomina en la presente motivo de glúcido modificado de manera uniforme. En determinadas modalidades, un oligonucleótido completamente modificado es un oligonucleótido modificado de manera uniforme. En determinadas modalidades, cada nucleósido de un oligonucleótido uniformemente modificado comprende la misma modificación 2'.

[59] En determinadas modalidades, los nucleósidos de oligonucleótido modificados pueden estar enlazados entre sí mediante cualquier enlace internucleósido. Las dos clases principales de grupos de unión internucleósidos se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos que contienen fósforo representativos incluyen, entre otros, fosfatos, que contienen un enlace fosfodiéster (también denominados enlaces no modificados o de origen natural), fosfotriésteres, metilfosfonatos u otros alquilfosfonatos, fosforamidatos, fosforotioatos y fosforoditioatos. Los grupos de unión internucleósidos representativos que no contienen fósforo incluyen, de modo no taxativo, metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), tiodiéster, tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-);

siloxano (-O-SiH₂-O-); y N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces internucleósidos modificados, en comparación con los enlaces fosfato de origen natural, pueden usarse para alterar, normalmente para aumentar, la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido. Los métodos para preparar enlaces internucleósidos que contienen fósforo y
5 que no contienen fósforo son conocidos para los expertos en la técnica.

[60] Los enlaces internucleósidos representativos que tienen un centro quiral incluyen, entre otros, alquifosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos que tienen un centro quiral se pueden preparar como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos
10 estereoaleatorios, o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces fosforotioato en configuraciones estereoquímicas particulares. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces internucleósidos de fosforotioato donde todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. Dichos oligonucleótidos modificados se pueden generar usando
15 métodos sintéticos que dan como resultado una selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace fosforotioato. No obstante, como bien entenderán los expertos en la técnica, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados se enriquecen para oligonucleótidos modificados que
20 comprenden uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato particulares en una configuración estereoquímica particular que se selecciona de forma independiente. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 65 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al
25 menos el 70 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 80 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 90 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 99 % de las moléculas de la población. Tales
30 poblaciones enriquecidas quiralmente de oligonucleótidos modificados se pueden generar

usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos descritos en Oka et ál., *JACS* 125, 8307 (2003); Wan et ál., *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014); Capítulo 10 de *Locked Nucleic Acid Aptamers in Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols* v 535, 2009 por Barciszewski et ál., editor Gunter Mayerand; y WO 2017/015555. En

5 determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece con oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Sp). En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece con oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Rp).

10 **[61]** En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase sin modificar. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase,

15 denominado nucleósido abásico.

[62] En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: 2-aminopropiladenina, 5-

20 hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil ($-C\equiv C-CH_3$) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo , 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras purinas sustituidas en 8, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7 -metilguanina, 7-

25 metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 3-deazaguanina, 3-deazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina , 4-N-benzoiluracilo, 4-N-benzoilcitosina de 5-metilo, 4-N-benzoiluracilo de 5-metilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. Otras nucleobases modificadas incluyen pirimidinas tricíclicas, tales como

30 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (G-clamp). Las nucleobases modificadas pueden incluir aquellas en las

que la base purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otras nucleobases incluyen las descritas en la patente estadounidense n° 3,687,808, las descritas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, JI, Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et ál., Angewandte Chemie, Edición Internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, YS, Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke, ST y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; y las descritos en los Capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke ST, Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

[63] En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar modificados no bicíclicos que comprenden un anillo de furanosilo con uno o más grupos sustituyentes, ninguno de los cuales hace de puente entre dos átomos del anillo de furanosilo para formar una estructura bicíclica. Dichos sustituyentes que no forman puentes pueden estar en cualquier posición del furanosilo, incluidos, entre otros, sustituyentes en las posiciones 2, 4 y/o 5. En determinadas modalidades, uno o más sustituyentes sin puente de restos de azúcar modificados no bicíclicos están ramificados. Los ejemplos de grupos de 2 sustituyentes adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, entre otros: 2-F, 2-OCH₃ ("OMe" u "O-metil"), y 2-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En determinadas modalidades, los grupos de 2 sustituyentes se seleccionan entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, alcoxi O-C₁₋₁₀, alcoxi sustituido O-C₁₋₁₀, alquilo O-C₁₋₁₀, alquilo sustituido O-C₁₋₁₀, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N(R_m)-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N(R_m)-alquinilo, O-alquilenil-O-alquilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) o OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n) donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino, o alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, y los grupos de 2 sustituyentes pueden estar además sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo. Ejemplos de grupos sustituyentes 4' adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi) y alquilo. Ejemplos de grupos 5-sustituyentes adecuados para restos de azúcar modificados no bicíclicos incluyen, entre otros: 5-metilo (R o S), 5-vinilo y 5-metoxi. En determinadas modalidades, los restos de azúcar modificados no bicíclicos comprenden más de un sustituyente de azúcar sin puente, por

ejemplo, restos de azúcar 2-F-5-metilo y similares.

[64] En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente 2' sin puente seleccionado entre: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂,
5 OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -O-(CH₂)_nCH₃ (donde n es 13-17, y en una modalidad preferida, 15) y acetamina de N sustituido (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino, o alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el sustituyente 2' es -O-hexadecilo (C16).

10 **[65]** En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente 2' sin puente seleccionado entre: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

15 **[66]** En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente 2' sin puente seleccionado entre: F, OCH₃, y OCH₂CH₂OCH₃. En una modalidad, el sustituyente 2' es F. En otra modalidad, el sustituyente 2' es OCH₃ (metoxi).

[67] Ciertos restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente que une dos átomos del anillo de furanosilo para formar un segundo anillo, lo que da como resultado un
20 resto de azúcar bicíclico. En determinadas modalidades de este tipo, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente entre los 4 y 2 átomos del anillo de furanosa. Los ejemplos de dichos sustituyentes de azúcar puente de 4 a 2 incluyen, entre otros: 4-CH₂-2, 4-(CH₂)₂-2, 4-(CH₂)₃-2, 4-CH₂-O-2 ("LNA"), 4-CH₂-S-2, 4-(CH₂)₂-O-2 ("ENA"), 4-CH(CH₃)-O-2 (denominado "etilo restringido" o "cEt"), 4-CH₂-O-CH₂-2, 4-CH₂-N(R)-2, 4-CH(CH₂OCH₃)-O-2 ("etilo restringido" MOE" o "cMOE") y sus análogos, 4-C(CH₃)(CH₃)-O-2 y sus análogos, 4-CH₂-N(OCH₃)-2 y sus análogos, 4-CH₂-O-N(CH₃)-2, 4-CH₂-C(H)(CH₃)-2, 4-CH₂-C(=CH₂)-2 y sus análogos, 4-C(R_aR_b)-N(R)-O-2, 4-C(R_aR_b)-O-N(R)-2, 4-CH₂-O-N(R)-2 y 4-CH₂-N(R)-O-2, donde cada R, R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector o alquilo C₁₋₁₂. En una
25 modalidad, el resto de azúcar modificada comprende un puente 4-(CH₂)₂-O-2 (donde el "4" representa el átomo de anillo de furanosa 4 y el "2" representa el átomo de anillo de furanosa 2) ("ENA" o ácido nucleico con puente de etileno).
30

[68] En determinadas modalidades, dichos puentes 4 a 2 comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente de: - $[C(R_a)(R_b)]_n$ -, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O$ -, $-C(R_a)=C(R_b)$ -, $-C(R_a)=N$ -, $-C(=NR_a)$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=S)$ -, $-O$ -, $-Si(R_a)_2$ -, $-S(=O)_x$ -, y $-N(R_a)$ -; donde: x es 0, 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4; cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-12} sustituido, alquenilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} sustituido, alquinilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} sustituido, arilo C_{5-20} , arilo C_{5-20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_{5-7} , radical alicíclico C_{5-7} sustituido, halógeno, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, acilo $(C(=O)-H)$, acilo sustituido, CN, sulfonilo $(S(=O)_2-J_1)$ o sulfoxilo $(S(=O)-J_1)$; y cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-12} sustituido, alquenilo C_{2-12} , alquenilo C_{2-12} sustituido, alquinilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} sustituido, arilo C_{5-20} , arilo C_{5-20} sustituido, acilo $(C(=O)-H)$, acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_{1-12} , aminoalquilo C_{1-12} sustituido, o un grupo protector.

[69] Se conocen en la técnica restos de azúcar bicíclico adicionales, véase, por ejemplo: Freier et ál., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et ál., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et ál., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et ál., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et ál., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et ál., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et ál., *J. Am. Chem. Soc.*, 20017, 129, 8362-8379; Wengel et a., patente estadounidense n.º 7,053,207; Imanishi et ál., patente estadounidense n.º 6,268,490; Imanishi et ál. patente estadounidense n.º 6,770,748; Imanishi et ál., EE. UU. n. RE44,779; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 6,794,499; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 6,670,461; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 7,034,133; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 8,080,644; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 8,034,909; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 8,153,365; Wengel et ál., patente estadounidense n.º 7,572,582; y Ramasamy et ál., patente estadounidense n.º 6,525,191; Torsten et ál., WO 2004/106356; Wengel et ál., WO 1999/014226; Seth et ál., WO 2007/134181; Seth et ál., patente estadounidense n.º 7,547,684; Seth et ál., patente estadounidense n.º 7,666,854; Seth et ál., patente estadounidense n.º 8,088,746; Seth et ál., patente estadounidense n.º 7,750,131; Seth et ál., patente estadounidense n.º 8,030,467; Seth et ál., patente estadounidense n.º 8,268,980; Seth et ál., patente estadounidense n.º 8,546,556; Seth et ál., patente estadounidense n.º

8,530,640; Migawa et ál., patente estadounidense n.º 9,012,421; Seth et ál., patente estadounidense n.º 8,501,805; y las publicaciones de patente estadounidense Allerson et ál., US2008/0039618 y Migawa et ál., US2015/0191727.

[70] Otra modificación del ASO implica unir químicamente al ASO uno o más ligandos, 5 restos o conjugados que mejoran la actividad, la distribución celular o la captación celular del ASO. Estas restos incluyen, entre otras, restos lipídicas como un resto de colesterol (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053-1060), un tioéter, por ejemplo, berilo-S-tritiltiol (Manoharan et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 10 3:2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538), una cadena alifática, por ejemplo, dodecandiol o residuos undecilo (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75:49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-fosfonato de trietilamonio. (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 15 1995, 36:3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973), o ácido acético adamantano (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), un resto palmitilo (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), o un resto octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et ál., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 20 1996, 277:923-937).

[71] La descripción proporciona oligonucleótidos (modificados o no modificados) que pueden usarse para modular la expresión de SYF2. Las Tablas 1A y 1B proporcionan las 25 secuencias genéricas de bases (5' a 3') para los oligonucleótidos antisentido SYF2 o ácidos nucleicos inhibidores. Se predice que las secuencias de ASO SEQ ID NO: 1-37 omitirán el exón 5 de SYF2 de manera eficiente, y generarán un codón de parada para causar la terminación temprana de la traducción de SYF2. Se predice que las secuencias de ASO SEQ ID NO: 38-50 omitirán el exón 2 de SYF2 de manera eficiente y realizarán un cambio 30 estructural importante en la proteína, volviéndola no funcional. Las secuencias de ASO SEQ ID NO: 51-139 tienen puntuaciones bajas de neurotoxicidad aguda, según lo determinado por el método descrito en Hagedorn et al., *Nucleic Acid Therapeutics*, 2022, 32(3):151-162 (DOI: 10.1089/nat/2021/0071). Las secuencias de ASO SEQ ID NO: 140-266 tienen un número bajo

de sitios de unión fuera del objetivo previstos, según lo determinado por la herramienta de búsqueda GGGenome utilizando 2 errores de emparejamiento/espacios.

TABLA 1A

SEQ ID NO.	Secuencia
1	GACCATCCTTAGACAACCT
2	GTATACACACACACACAC
3	ATACACACACACACACAC
4	TACACACACACACACACA
5	ATACATCCACATCACCTC
6	TACATCCACATCACCTCA
7	ACATCCACATCACCTCAG
8	CATCCACATCACCTCAGG
9	ATCCACATCACCTCAGGT
10	TCCACATCACCTCAGGTT
11	CCACATCACCTCAGGTTG
12	CACATCACCTCAGGTTGA
13	ACATCACCTCAGGTTGAA
14	CATCACCTCAGGTTGAAA
15	CACCTCAGGTTGAAAAAG
16	ACCTCAGGTTGAAAAAGG
17	CCTCAGGTTGAAAAAGGA
18	CTCAGGTTGAAAAAGGAC
19	GTTTCCATGTCAGGTTTG
20	TCCATGTCAGGTTTGATC
21	CCATGTCAGGTTTGATCT
22	CATGTCAGGTTTGATCTG
23	ATGTCAGGTTTGATCTGC
24	TGTCAGGTTTGATCTGCT
25	GTCAGGTTTGATCTGCTT
26	TCAGGTTTGATCTGCTTG

27	CAGGTTTGATCTGCTTGG
28	AGGTTTGATCTGCTTGGT
29	GGTTTGATCTGCTTGGTC
30	GTTTGATCTGCTTGGTCA
31	TTGATCTGCTTGGTCAAC
32	TGATCTGCTTGGTCAACC
33	GGCAGCAGCATAATCTAA
34	TTCCTTGTTTGGACCTTC
35	TCCTTGTTTGGACCTTCC
36	CCTTGTTTGGACCTTCCT
37	CTTGTTTGGACCTTCCTA
38	GCCTCCAAGACTACTCAC
39	CCTCCAAGACTACTCACC
40	CTCCAAGACTACTCACCC
41	GACAAGGAGAACTGGCTT
42	ACAAGGAGAACTGGCTTC
43	CAAGGAGAACTGGCTTCA
44	AAGGAGAACTGGCTTCAG
45	AGGAGAACTGGCTTCAGG
46	GAGAACTGGCTTCAGGCA
47	AGAACTGGCTTCAGGCAG
48	GAACTGGCTTCAGGCAGA
49	AACTGGCTTCAGGCAGAG
50	TCAGCTTCTCCCAGGACT
51	CACACACACACACAAATACA
52	ACACACACACACACAAATAC
53	CACACACACACACACAAATA
54	TACACACACACACACACAAA
55	ACACACACACACACACAAAT
56	ATACACACACACACACACAA

57	ACACACACAAATACATCCAC
58	CACACACAAATACATCCACA
59	CACACACACAAATACATCCA
60	ACACACACACAAATACATCC
61	CACACACACACAAATACATC
62	TATACACACACACACACACA
63	ACAAATACATCCACATCACC
64	CACAAATACATCCACATCAC
65	CACACAAATACATCCACATC
66	AATACATCCACATCACCTCA
67	AAATACATCCACATCACCTC
68	CAAATACATCCACATCACCT
69	ATACTCCTCCCAACTACCAT
70	CATCAACATTCTTCATCTCC
71	CTTCATCTCCATTCCAAATC
72	GTATACACACACACACACAC
73	GAACCCTCACCAACAAAACC
74	TACTCCTCCCAACTACCATC
75	ACTCCTCCCAACTACCATCC
76	CCTCCCAACTACCATCCCTA
77	TATCTTCTTCCACAACCTTCC
78	CATCACAACCTTTCTCTCTT
79	ATCACAACCTTTCTCTCTTC
80	ATCTTCTTCCACAACCTTCCT
81	ACATTCTTCATCTCCATTCC
82	CATTCTTCATCTCCATTCCA
83	GAAACCCCATCTCTACTAAA
84	CCATCACAACCTTTCTCTCT
85	ACAACCTTTCTCTCTTCCCA
86	TCCTCCCAACTACCATCCCT

87	GACTCTATCAAATTCCACAC
88	CTCCTCCCAACTACCATCCC
89	GATACCCCATCTCTACTAAA
90	TCACAACCTTTCTCTCTTCC
91	AACCTTTCTCTCTTCCCCT
92	AGACTCCCAAACCTAACCCA
93	CAACCTTTCTCTCTTCCCAC
94	CACAACCTTTCTCTCTTCCC
95	CAGATATATTCAACCCACAC
96	TGAAACCCCATCTCTACTAA
97	GATACTCCTCCCAACTACCA
98	TGATACCCCATCTCTACTAA
99	G TTCCTTACACAATCACTCT
100	CTTTTTCCTCTCCCATCTTT
101	TTTTTCCTCTCCCATCTTTC
102	TCTTTTTCCTCTCCCATCTT
103	TTTTCCTCTCCCATCTTTCT
104	TCTTCTTTTTCCTCTCCCAT
105	TTCTTTTTCCTCTCCCATCT
106	CTTCTTTTTCCTCTCCCATC
107	AGATACTCCTCCCAACTACC
108	GGAACCCTCACCAACAAAAC
109	TG TTCCTTACACAATCACTC
110	AGACCTTTCCCCTTCAATAT
111	GCCATCACAAACCTTTCTCTC
112	TAGACCTTTCCCCTTCAATA
113	CTGACCCCATTTTATCCTAA
114	CAGCAACTTCACTTTCTCAT
115	GGCTCACACCAATAATCCCA
116	CCAGCAACTTCACTTTCTCA

117	GGACTCTTATCCCTAATACA
118	ACATCAGATTCCCTATCAAC
119	ACACCTGTAATCTCAACCAT
120	CATCAGATTCCCTATCAACT
121	GAGACTCCCAAACCTAACCC
122	TTAGACCTTTCCCCTTCAAT
123	CTAGCTCTACATATTTCCCT
124	CCTGTAATCCCACTACTTTT
125	CTGTTCTCTTTCCAAATTC
126	CCATCTCAGCTAAAACTACA
127	AGAGATACTCCTCCCAACTA
128	ACTGCCATCTTCCTCATCAC
129	GTGAAACCCCATCTCTACTA
130	CTGCCATCTTCCTCATCACT
131	CACACCTGTAATCTCAACCA
132	AAGCAAGACTCCATCTCAAA
133	GAGATACTCCTCCCAACTAC
134	TGGCTCACACCAATAATCCC
135	TCTAGCTCTACATATTTCCC
136	TTTAGACCTTTCCCCTTCAA
137	CTCAGCTCATTTCAACTTTC
138	CTTTAGTTCCCACTCCAAAC
139	GAAAAAGTTCACCAACCCCA
140	TCTGCCTCAGCCTCCCAAAG
141	CTGCCTCAGCCTCCCAAAGT
142	CCTGAGCAACACAGTGAGAC
143	CTGAGCAACACAGTGAGACC
144	TGAGCAACACAGTGAGACCC
145	CAGCCCAGTCAATAAGGTTC
146	GCCTAAGAGCCAGTGTATAC

147	TATCAACTGGCTGAACTACC
148	ATCAACTGGCTGAACTACCA
149	GCCCAGTCAATAAGGTTCAA
150	AGAGATACTCCTCCCAACTA
151	ATCCCCAAGCCACTATAGAC
152	GTCAGGTTTGATCTGCTTGG
153	ACAGCCCAGTCAATAAGGTT
154	AGCCCAGTCAATAAGGTTCA
155	CTACTACATGAGGCACCCCC
156	CAGATTCCCTATCAACTGGC
157	GCCACTATAGACAGGTCAAA
158	AACCCCAGCACTAAAGCATT
159	CCATACCTTAGCATTAAAGC
160	TCACCTCAGGTTGAAAAAGG
161	CTAACAGCCCAGTCAATAAG
162	GCCTCTATTGAGTTGTGTGG
163	TGGACTCTTATCCCTAATAC
164	GGACTCTTATCCCTAATACA
165	GGTGTCACCTACTACATGAG
166	TACATGAGGCACCCCCTGGA
167	TCCCTATCAACTGGCTGAAC
168	GAACTACCACACTGTAGACT
169	ACCAACCCCAGCACTAAAGC
170	CAACCAGTCTTAGAATGCCC
171	TAACAGCCCAGTCAATAAGG
172	GCTGGACTCTTATCCCTAAT
173	ACAGTAGTTTAGGTGTCACC
174	TACTACATGAGGCACCCCCT
175	GTCTCTTACTGACACTAGAC
176	TCAACCCACACTTGCTATCC

177	AACCTGGCTAACTGAAGTAC
178	GCTAACTGAAGTACAGCCTT
179	GACTAACAGCCCAGTCAATA
180	ATCAGGTGTCAGACCTTGTT
181	AAATCCAGATACACCTTGCC
182	GGTCCCTTTTTATTGGATCA
183	GTCATAAGCTGGTGGCAGTT
184	ACTACATGAGGCACCCCCTG
185	ACATCAGATTCCCTATCAAC
186	GATTCCCTATCAACTGGCTG
187	GGAGACTCCCAAACCTAACC
188	GTCCTTAGCTTTGGAGTACA
189	TTAGCTTTGGAGTACACAAC
190	GGCATGGACTACTAAATTCT
191	CCAAGCCACTATAGACAGGT
192	GTACAGATCAAAGAGCCAAC
193	GAGAGGCTCCAGGACTTATC
194	CAACCCCAGCACTAAAGCAT
195	ACCTGGCTAACTGAAGTACA
196	GGCACATCCTTTCTTGAAAC
197	ATGACTAACAGCCCAGTCAA
198	TGTTTATCAGGTGTCAGACC
199	TATCAGGTGTCAGACCTTGT
200	GTCCCTTTTTATTGGATCAG
201	GGTTTGTATCAGGTGACTGA
202	AACAGTCACTGGTGTTAGTC
203	TTGCTGGACTCTTATCCCTA
204	AAGTGAACCAGGTCTCTTAC
205	GGTTGTTAGTAATGGAGACT
206	GAAGGATAGCTCCACTCCTC

207	TAGCTTTGGAGTACACAAC
208	AGCAGCCCACCACCTGTTTA
209	GGTTTGATCTGCTTGGTCAA
210	TGTTTGGACCTTCCTATTGA
211	ACTAACAGCCCAGTCAATAA
212	CCCAGTCAATAAGGTTCAAT
213	AACCACCATGTTGTAGTGTC
214	TAAATCCAGATACACCTTGC
215	GTGTGGTCCCTTTTTATTGG
216	GCAGTATTGGAGACCATACT
217	GAGTTAGACATTCCTTAGGT
218	TCCTTAGGTCATAAGCTGGT
219	TTAGGTCATAAGCTGGTGGC
220	GCCTAGCTGTCAGGTCACCT
221	ACTGGCTGAACTACCACACT
222	AGTAATGGAGACTCCCAAAC
223	TCCTTAGCTTTGGAGTACAC
224	CATCCCCAAGCCACTATAGA
225	CAAGCCACTATAGACAGGTC
226	GTCAAGCTGCTCTACTGAAT
227	TAACCAATCAACAACCAGTC
228	GAGCATCATAGCACCATGTT
229	GTTTATCAGGTGTCAGACCT
230	CAGTATTGGAGACCATACTA
231	CTTAGGTCATAAGCTGGTGG
232	CATCCCTAGTATATTCTTGG
233	ATCCCTAGTATATTCTTGGC
234	CTAGCTGTCAGGTCACCTCCA
235	CTGGACTCTTATCCCTAATA
236	CCTATCAACTGGCTGAACTA

237	TCAACTGGCTGAACTACCAC
238	GGCTGAACTACCACACTGTA
239	GGTCTCTTACTGACACTAGA
240	GCCTCCAAGACTACTCACCC
241	GATCATGGAAGGATAGCTCC
242	CCTTAGCTTTGGAGTACACA
243	AGCTTTGGAGTACACAACTC
244	GAGTACACAACTCCAAGTGG
245	CAACCCACACTTGCTATCCA
246	AAGCCACTATAGACAGGTCA
247	AGCCACTATAGACAGGTCAA
248	CTATGACCATCCTGTCAATT
249	CAATCAACAACCAGTCTTAG
250	TGTCAGGTTTGATCTGCTTG
251	GTTTGATCTGCTTGGTCAAC
252	TTGTTTGGACCTTCCTATTG
253	TGAGTTAGACATTCCTTAGG
254	AGTTAGACATTCCTTAGGTC
255	TAGGTCATAAGCTGGTGGCA
256	CATAAGCTGGTGGCAGTTTG
257	CCAACTACCATCCCTAGTAT
258	GGTCAACAAAGTTGAGTCTG
259	GTTTGTATCAGGTGACTGAG
260	ACCTACTACATGAGGCACCC
261	ATCAGATTCCCTATCAACTG
262	ATTCCCTATCAACTGGCTGA
263	GCTGAACTACCACACTGTAG
264	AGGTCTCTTACTGACACTAG
265	GACTCCCAAACCTAACCCAG
266	GAATGATCCCAATGTGCTGC

533	GTTTGGACCTTCCTATTG
534	CTAACAGCCCAGTCAATA
535	AACAGCCCAGTCAATAAG
536	ACAGCCCAGTCAATAAGG
537	CAGCCCAGTCAATAAGGT
538	AGCCCAGTCAATAAGGTT
539	GCCCAGTCAATAAGGTTC
540	CCCAGTCAATAAGGTTCA
541	ATCTGACCTGAAAATCCC
542	TCTGACCTGAAAATCCCA
543	CTGACCTGAAAATCCCAG
544	TGACCTGAAAATCCCAGA
545	GACCTGAAAATCCCAGAT
546	ACCTGAAAATCCCAGATC
547	CCTGAAAATCCCAGATCA
548	CTGAAAATCCCAGATCAG
549	TGAAAATCCCAGATCAGG
550	GCACTGATCTCCAGCAAC
551	CACTGATCTCCAGCAACT
552	ACTGATCTCCAGCAACTT
553	CTGATCTCCAGCAACTTC
554	TGATCTCCAGCAACTTCA
555	GATCTCCAGCAACTTCAC
556	ATCTCCAGCAACTTCACT
557	TCTCCAGCAACTTCACTT
558	CTCCAGCAACTTCACTTT
559	TCCAGCAACTTCACTTTC
560	CATAGTCTTCTCCTCTTG
561	ATAGTCTTCTCCTCTTGC
562	GAGCTTTTTTGGCTTCCC

563	AGCTTTTTTGGCTTCCCA
564	TCTTCCACAACCTTCCTGG
565	CTTCCACAACCTTCCTGGT
566	TTCCACAACCTTCCTGGTG
567	TCCACAACCTTCCTGGTGA
568	CCACAACCTTCCTGGTGAT
569	CACAACCTTCCTGGTGATT
570	ACACAAGAAGTCTGTCAG
571	CACAAGAAGTCTGTCAGC
572	ACAAGAAGTCTGTCAGCT
573	CAAGAAGTCTGTCAGCTA

TABLA 1B

SEQ ID NO.	Secuencia
615	ATAACAACCTTTCCCTCTGG
616	CCTTTCCCTCTGGAGTTTAA
617	GGAAATAAAGATGAAGCAGG
618	GCGTCAAAATAAGAGTCATG
619	GGCCATGAGTTAATGATTGT
620	GGTGTATGGAATTTCCATA
621	CTCACCAGGGGTATTGGGTG
622	TAATCCCAAGCATTTATTGC
623	GGAAGTGTACATGATCAGAT
624	GATCAGATCATGGAAGGATA
625	AGATCATGGAAGGATAGCTC
626	GTGGCCACTGCCATCTTCCT
627	TCATCACTGTCCTTAGCTTT
628	TGTCCTTAGCTTTGGAGTAC
629	GTACACAACCTCCAAGTGGCC
630	CAAATTCCCACTGATAGCA
631	CCCACTGATAGCAACAATG
632	GACTGCATCTGATGTGTGCT

633	GCTGGCAATCTTAAGCCCAA
634	GCTGAGTGAGAAGGCATGGA
635	GAGTGAGAAGGCATGGACTA
636	CATGGACTACTAAATTCTGG
637	TTACAAAACAACCTTCACTAC
638	CGCCATCACAACCTTTCTCT
639	CTAGCAGAAATTTTTACCCC
640	CCCATAGAATCTTTCAGCTT
641	CCAGATCTATGACCATCCTG
642	GATCTATGACCATCCTGTCA
643	CCATCCTGTCAATTTCTCT
644	ATGAAGAAGACTATTGGATG
645	CTCTTCTCCATGTTTTTCTC
646	GTTGGGAAAACTCTTCTCC
647	GTTTCCATGTCAGGTTTGAT
648	CCATGTCAGGTTTGATCTGC
649	GATGATACTGGCGTAACTGG
650	GGCAGCAGCATAATCTGAAA
651	CCAGCAACTTCACTTTCTCA
652	GCATCTTCTGCACTGATCTC
653	TAGTCTTCTCCTCTTGCCGC
654	CTCATAGTCTTCTCCTCTTG
655	TTCCCACTTCCGGCAACAAG
656	CTCTTCCCACTTCCGGCAAC
657	AGCCGCCATCACAACCTTTC
658	GTATATGCGTCAAAATAAGA
659	GTTAGAAATTCTAATCCCAA
660	TACATCTTATATCCAAGCAC
661	GGATTAGACAGCTGTTCTCTC
662	GATATCTGCATCATCATTAT
663	TCTGCATCATCATTATAAGG
664	GTAAGTGGGCAGCAGCATAA
665	TAACAACCTTTCCCTCTGGA

666	AGGCATGGACTACTAAATTC
667	GAAGGCATGGACTACTAAAT
668	CTGAGTGAGAAGGCATGGAC
669	TGAGTGAGAAGGCATGGACT
670	AGAAGGCATGGACTACTAAA
671	GAGAAGGCATGGACTACTAA
672	TGAGAAGGCATGGACTACTA
673	GTGAGAAGGCATGGACTACT
674	AGTGAGAAGGCATGGACTAC
675	AATCTTTCAGCTTTCTTGTT
676	AGAATCTTTCAGCTTTCTTG
677	CTACTAAATTCTGGATTACT
678	CACACTGATAGCAACAATGA
679	ACACTGATAGCAACAATGAC
680	CACTGATAGCAACAATGACT
681	ACTGATAGCAACAATGACTG
682	CTGATAGCAACAATGACTGC
683	TGATAGCAACAATGACTGCA
684	GGCAATCTTAAGCCCAAAT
685	GCAATCTTAAGCCCAAATG
686	CAATCTTAAGCCCAAATGC
687	ATGCTTCAAAGATTAAACAG
688	CTTCAAAGATTAAACAGCCA
689	CATCTTATATCCAAGCACAA
690	ATCTTATATCCAAGCACAAA
691	CTTATATCCAAGCACAAAAA
692	CATGAAAGGATATACGTTTA
693	ATTTCTAAATGCTGAGTGAG
694	CTAAATGCTGAGTGAGAAGG
695	TAAATGCTGAGTGAGAAGGC
696	AAATGCTGAGTGAGAAGGCA
697	AATGCTGAGTGAGAAGGCAT
698	ATGCTGAGTGAGAAGGCATG

699	TGCTGAGTGAGAAGGCATGG
700	CATGAAGAAGACTATTGGAT
701	TACACAACCTCCAAGTGGCCC
702	ACACAACCTCCAAGTGGCCCG
703	CATCACTGTCCTTAGCTTTG
704	ATCACTGTCCTTAGCTTTGG
705	TCACTGTCCTTAGCTTTGGA
706	CACTGTCCTTAGCTTTGGAG
707	ACTGTCCTTAGCTTTGGAGT
708	CTGTCCTTAGCTTTGGAGTA
709	GATCATGGAAGGATAGCTCC
710	ATCATGGAAGGATAGCTCCA
711	TCATGGAAGGATAGCTCCAC
712	CTCCCCGACCTTGGTCACAG
713	ATGGAAGGATAGCTCCACTC
714	GGAAGGATAGCTCCACTCCT
715	CAGCCCAGTCAATAAGGTTC
716	GCCTCTATTGAGTTGTGTGG
717	TATCAACTGGCTGAACTACC
718	ATCAACTGGCTGAACTACCA
719	GTCAGGTTTGATCTGCTTGG
720	AACCCCAGCACTAAAGCATT
721	GGACTCTTATCCCTAATACA
722	TCCCTATCAACTGGCTGAAC
723	GCTGGACTCTTATCCCTAAT
724	ACAGTAGTTTAGGTGTCACC
725	GACTAACAGCCCAGTCAATA
726	ACTACATGAGGCACCCCCTG
727	GAGAGGCTCCAGGACTTATC
728	TTGCTGGACTCTTATCCCTA
729	GGTTGTTAGTAATGGAGACT
730	GGTTTGATCTGCTTGGTCAA
731	TGTTTGGACCTTCCTATTGA

732	TTAGGTCATAAGCTGGTGGC
733	ATCCCTAGTATATTCTTGGC
734	CTACCATCCCTAGTATATTC
735	GGTCAGGCAGGACATATTAA
736	CAACCAGTCTTAGAATGCCC
737	GTCATAAGCTGGTGGCAGTT
738	TGGACTCTTATCCCTAATAC
739	GATTCCCTATCAACTGGCTG
740	TCAACTGGCTGAACTACCAC
741	AACCACCATGTTGTAGTGTC
742	GGTCCCTTTTTATTGGATCA
743	AAGTGAACCAGGTCTCTTAC
744	CCAACTACCATCCCTAGTAT
745	ATCAGGTGTCAGACCTTGTT
746	GTCCCTTTTTATTGGATCAG
747	TAGGTCATAAGCTGGTGGCA
748	GGTCAACAAAGTTGAGTCTG
749	GTGTGGTCCCTTTTTATTGG
750	CTTAGGTCATAAGCTGGTGG
751	AGAGATACTCCTCCCAACTA
752	CCCAACTACCATCCCTAGTA
753	CTGGACTCTTATCCCTAATA
754	GCTCTGTTGGTCTGTCAGAC
755	CAATCAACAACCAGTCTTAG
756	ACAACCAGTCTTAGAATGCC
757	CCTATCAACTGGCTGAACTA
758	CCCATACCTTAGCATTAAAG
759	TGGTCCCTTTTTATTGGATC
760	AGATACTCCTCCCAACTACC
761	ACCAACCCCAGCACTAAAGC
762	TTGTTTGGACCTTCCTATTG
763	CCCTATCAACTGGCTGAACT
764	GGCACATCCTTTCTTGAAAC

765	ATTCCCTATCAACTGGCTGA
766	GAGAGATACTCCTCCCAACT
767	GAGATACTCCTCCCAACTAC
768	TCCCAACTACCATCCCTAGT
769	CAAACAGTAGTTTAGGTGTC
770	GCTGACACCTACAATTATGA
771	CAACTACCATCCCTAGTATA
772	AGCAGCCCACCACCTGTTTA
773	CTCTATTGAGTTGTGTGGTC
774	TGCTGGACTCTTATCCCTAA
775	CTATCAACTGGCTGAACTAC
776	GAACCCTCACCAACAAAACC
777	CTATGACCATCCTGTCAATT
778	TGACTAACAGCCCAGTCAAT
779	GGTCATAAGCTGGTGGCAGT
780	CATAAGCTGGTGGCAGTTTG
781	GATACTCCTCCCAACTACCA
782	CATCCCTAGTATATTCTTGG
783	CCAATCAACAACCAGTCTTA
784	AGTCTTAGAATGCCCAGTTA
785	GTGTGAAGTAATATATGCCC
786	TCTATGACCATCCTGTCAAT
787	TAACCAATCAACAACCAGTC
788	AACAACCAGTCTTAGAATGC
789	CAATCTGACCTGAAAATCCC
790	CAAACCTAACCCAGATACAT
791	GCCTCCAAGACTACTCACCC
792	AGAGGCTCCAGGACTTATCA
793	TCTTAGAATGCCCAGTTAAG
794	ACTAACAGCCCAGTCAATAA
795	TCAATCTGACCTGAAAATCC
796	CAACCCCAGCACTAAAGCAT
797	GTCTGGCTTTCAAACAGTAG

798	GATGATCCTGCTCTGTTGGT
799	GAGGCTCCAGGACTTATCAG
800	CAACCACCATGTTGTAGTGT
801	GTGGTCCCTTTTTATTGGAT
802	CAACAACCAGTCTTAGAATG
803	ACCAGTCTTAGAATGCCCAG
804	TCCTTGTTTGGACCTTCCTA
805	GCATAGCTTCTATCCTGAAG
806	AATGACTAACAGCCCAGTCA
807	GTTGTTAGTAATGGAGACTC
808	GGAACCCTCACCAACAAAAC
809	TCAGGTGTCAGACCTTGTTT
810	GTCAACAAAGTTGAGTCTGT
811	AACTCCTTTAGTTGTCTGGC
812	CCCCTGGAGACCCACAACT
813	GTCTTAGAATGCCCAGTTAA
814	CCTTGTTTGGACCTTCCTAT
815	GCACATCCTTTCTTGAAACC
816	TAAGCTGGTGGCAGTTTGTC
817	AACAGTAGTTTAGGTGTCAC
818	GCACAAGAGGCACATCCTTT
819	GTCAATCTGACCTGAAAATC
820	CCTCTATTGAGTTGTGTGGT
821	CCATCCCTAGTATATTCTTG
822	GTTTGGACCTTCCTATTGAG
823	GACCTTCCTATTGAGAGAAA
824	GCACTGGTTTGCTGTTCCAG
825	GAGTTGTGTGGTCCCTTTTT
826	CATGTGTTCCCTTACACAATC
827	GTTTTGTCTCACTACAACAG
828	AGCTATTTGCTGGACTCTTA
829	TTTCCATGTCAGGTTTGATC
830	CATGTCAGGTTTGATCTGCT

831	TCCATGTCAGGTTTGATCTG
832	CACCTGTTTATGAAAAGAGG
833	TCTAAGCATAGCTTCTATCC

[72] En una modalidad, la divulgación proporciona oligonucleótidos modificados que consisten en 12-30 nucleósidos unidos y que tienen una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, 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 bases de nucleótidos consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO:1-266, 533-573 y 615-833 en las Tablas 1A y 1B. En algunas modalidades, el oligonucleótido modificado es al menos 80 % a 100 % (es decir, 80 %, 82 %, 84 %, 86 %, 88 %, 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 98 % o 100 %; o cualquier rango numérico o valor entre cualquiera de los valores anteriores) idéntico a cualquiera de las secuencias que comprenden o consisten en las SEQ ID NO:1-266, 533-573 y 615-833.

[73] Las secuencias proporcionadas en las Tablas 1A y 1B se pueden usar para diseñar moléculas antisentido para la inhibición de la expresión de SYF2. Por ejemplo, los oligonucleótidos gapmer pueden diseñarse utilizando las secuencias de las Tablas 1A y 1B y pueden comprender un ala 5' de alrededor de 3-5 nucleótidos, un ala 3' de alrededor de 3-5 nucleótidos y una región gap que comprende de 8 a 12 desoxirribonucleósidos consecutivos de cualquiera de las secuencias de las Tablas 1A y 1B. En una modalidad, un oligonucleótido de la divulgación comprende un gapmer que tiene un segmento de espacio de al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11 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 bases de nucleótidos consecutivas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO:1-266, 533-573 y 615-833 en las Tablas 1A y 1B; flanqueado por segmentos de ala de 5' y 3', donde el segmento de espacio está ubicado entre los segmentos de ala de 5' y 3' y donde cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar modificado. En una modalidad, el segmento de espacio tiene una longitud de 8 a 10 nucleósidos y cada segmento de ala tiene una longitud de 3 a 5 nucleósidos modificados. En otra modalidad más, un oligonucleótido de la divulgación comprende un segmento de ala 5' que comprende azúcares modificados y que tiene la secuencia de nucleobases de las primeras 3-5 nucleobases de cualquiera de las SEQ ID

NO:1-266, 533-573 y 615-833, seguido de un espacio de los siguientes 8-12 nucleótidos no modificados de la misma secuencia correspondiente a las SEQ ID NO:1-266, 533-573 y 615-833, seguido de un segmento de ala 3' que comprende azúcares modificados y que tiene la secuencia de nucleobases de las últimas 3-5 nucleobases de la misma secuencia correspondiente a las SEQ ID NO:1-266, 533-573 y 615-833. En las Tablas 2 y 2B se proporcionan los gapmers de MOE de la divulgación.

[74] Las alas 5' y/o 3' pueden comprender las siguientes químicas: 2'-OMe, 2'-MOE, LNA o ADN, por sí solas o utilizadas en combinación entre sí. El enlace principal de las alas 5' y/o 3' puede ser fosforotioato o una mezcla de fosfodiéster y fosforotioato. Los enlaces en la región gap pueden ser fosforotioato.

[75] En algunas modalidades, el oligonucleótido es monocatenario. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende o forma complejo con un resto que neutraliza la carga del oligonucleótido para promover la absorción y transferencia a través de una membrana celular.

[76] En una modalidad, cada nucleobase en cada 18-mer enumerado en la Tabla 1A es una nucleobase 2MOE y cada enlace internucleotídico es un enlace fosforotioato. El ASO puede ser un ASO de conmutación de empalme.

[77] En una modalidad, cada uno de los ASO de 20-mer de las Tablas 1A y 1B tiene el siguiente motivo 5-10-5: 2MOE*2MOE-2MOE-2MOE-2MOE-N*N*N*N*N*N*N*N*2MOE-2MOE-2MOE*2MOE*2MOE donde (i) 2MOE es una nucleobase con un grupo 2'-OCH₂CH₂-OCH₃ (es decir, 2'-MOE), (ii) N es una nucleobase, (iii) el asterisco (*) se refiere a un enlace fosforotioato, y (iv) el guión (-) se refiere a un enlace fosfodiéster. El ASO puede ser un ASO dependiente de ARNasa H.

[78] En otra modalidad, cada uno de los ASO de 20-mer de las Tablas 1A y 1B tiene el siguiente motivo 5-10-5: 2MOE*2MOE-2MOE-2MOE-2MOE-N*N*N*N*N*N*N*N*2MOE-2MOE-2MOE*2MOE*2MOE donde (i) 2MOE es una nucleobase con un grupo 2'-OCH₂CH₂-OCH₃ (es decir, 2'-MOE), (ii) N es una nucleobase excepto cada citosina (C) presente como 5-metil desoxicitidina (Me-dC), (iii) el asterisco (*) se refiere a un enlace fosforotioato, y (iv) el guión (-) se refiere a un enlace fosfodiéster. El ASO puede ser un ASO dependiente de ARNasa H.

[79] La Tabla 2A a continuación muestra las SEQ ID NO: 1-266 y 533-573 con ciertos

motivos, incluidas ciertas nucleobases 2MOE modificadas y enlaces fosforotioato (a los que se hacen referencia como SEQ ID NO: 267-532 y 574-614). Las SEQ ID NO: 1-37, 38-50, 51-139, 140-266, 533-573 corresponden, con un motivo particular, a las SEQ ID NO: 267-303, 304-316, 317-405, 406-532 y 574-614, respectivamente.

- 5 **[80]** Tabla 2A: secuencia de bases en oligonucleótidos antisentido SYF2 - (ASO) (Diseño de gapmer: 5'- cinco nucleótidos de 2'-metoxietilribosa – diez nucleótidos de ADN – cinco nucleótidos de 2'-metoxietilribosa – 3'; las letras mayúsculas son nucleósidos de 2'-metoxietilribosa; las minúsculas son nucleósidos de ADN; los asteriscos (*) son enlaces fosforotioato; los enlaces que no tienen un asterisco son enlaces fosfodiéster) (Tenga en
- 10 cuenta que la siguiente tabla proporciona alas 2'MOE; sin embargo, se contemplan alas alternativas que comprenden 2'-OMe o LNA (ácido nucleico bloqueado)).

TABLA 2A

SEQ ID NO.	Secuencia
267	G*A*C*C*A*T*C*C*T*T*A*G*A*C*A*A*C*T
268	G*T*A*T*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C
269	A*T*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C
270	T*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A*C*A
271	A*T*A*C*A*T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C
272	T*A*C*A*T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A
273	A*C*A*T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G
274	C*A*T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G
275	A*T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T
276	T*C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T
277	C*C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G
278	C*A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A
279	A*C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A
280	C*A*T*C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A*A
281	C*A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A*A*A*A*G
282	A*C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A*A*A*A*G*G
283	C*C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A*A*A*A*G*G*A

284	C*T*C*A*G*G*T*T*G*A*A*A*A*G*G*A*C
285	G*T*T*T*C*C*A*T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G
286	T*C*C*A*T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C
287	C*C*A*T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T
288	C*A*T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G
289	A*T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C
290	T*G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T
291	G*T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T
292	T*C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G
293	C*A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G
294	A*G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G*T
295	G*G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G*T*C
296	G*T*T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G*T*C*A
297	T*T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G*T*C*A*A*C
298	T*G*A*T*C*T*G*C*T*T*G*G*T*C*A*A*C*C
299	G*G*C*A*G*C*A*G*C*A*T*A*A*T*C*T*A*A
300	T*T*C*C*T*T*G*T*T*T*G*G*A*C*C*T*T*C
301	T*C*C*T*T*G*T*T*T*G*G*A*C*C*T*T*C*C
302	C*C*T*T*G*T*T*T*G*G*A*C*C*T*T*C*C*T
303	C*T*T*G*T*T*T*G*G*A*C*C*T*T*C*C*T*A
304	G*C*C*T*C*C*A*A*G*A*C*T*A*C*T*C*A*C
305	C*C*T*C*C*A*A*G*A*C*T*A*C*T*C*A*C*C
306	C*T*C*C*A*A*G*A*C*T*A*C*T*C*A*C*C*C
307	G*A*C*A*A*G*G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T
308	A*C*A*A*G*G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C
309	C*A*A*G*G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A
310	A*A*G*G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G
311	A*G*G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G*G
312	G*A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G*G*C*A
313	A*G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G*G*C*A*G

314	G*A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G*G*C*A*G*A
315	A*A*C*T*G*G*C*T*T*C*A*G*G*C*A*G*A*G
316	T*C*A*G*C*T*T*C*T*C*C*A*G*G*A*C*T
317	C*ACACa*c*a*c*a*c*a*a*ATA*C*A
318	A*CACAc*a*c*a*c*a*c*a*AAT*A*C
319	C*ACACa*c*a*c*a*c*a*c*a*AAA*T*A
320	T*ACACa*c*a*c*a*c*a*c*a*ACA*A*A
321	A*CACAc*a*c*a*c*a*c*a*CAA*A*T
322	A*TACAc*a*c*a*c*a*c*a*CAC*A*A
323	A*CACAc*a*c*a*a*a*t*a*c*a*TCC*A*C
324	C*ACACa*c*a*a*a*t*a*c*a*t*CCA*C*A
325	C*ACACa*c*a*c*a*a*a*t*a*c*ATC*C*A
326	A*CACAc*a*c*a*c*a*a*a*t*a*CAT*C*C
327	C*ACACa*c*a*c*a*c*a*a*a*t*ACA*T*C
328	T*ATACa*c*a*c*a*c*a*c*a*ACA*C*A
329	A*CAAAt*a*c*a*t*c*c*a*c*a*TCA*C*C
330	C*ACAAa*t*a*c*a*t*c*c*a*c*ATC*A*C
331	C*ACACa*a*a*t*a*c*a*t*c*c*ACA*T*C
332	A*ATACa*t*c*c*a*c*a*t*c*a*CCT*C*A
333	A*AATAc*a*t*c*c*a*c*a*t*c*ACC*T*C
334	C*AAATa*c*a*t*c*c*a*c*a*t*CAC*C*T
335	A*TACTc*c*t*c*c*a*a*c*t*ACC*A*T
336	C*ATCAa*c*a*t*t*c*t*t*c*a*TCT*C*C
337	C*TTCAt*c*t*c*c*a*t*t*c*c*AAA*T*C
338	G*TATAc*a*c*a*c*a*c*a*c*a*CAC*A*C
339	G*AACCC*t*c*a*c*c*a*a*c*a*AAA*C*C
340	T*ACTCc*t*c*c*c*a*a*c*t*a*CCA*T*C
341	A*CTCCt*c*c*c*a*a*c*t*a*c*CAT*C*C
342	C*CTCCc*a*a*c*t*a*c*c*a*t*CCC*T*A
343	T*ATCTt*c*t*t*c*c*a*c*a*a*CTT*C*C

344	C*ATCAc*a*a*c*c*t*t*t*c*t*CTC*T*T
345	A*TCACa*a*c*c*t*t*t*t*c*t*c*TCT*T*C
346	A*TCTTc*t*t*c*c*a*c*a*a*c*TTC*C*T
347	A*CATTc*t*t*c*a*t*c*t*c*c*ATT*C*C
348	C*ATTCT*t*c*a*t*c*t*c*c*a*TTC*C*A
349	G*AAACc*c*c*a*t*c*t*c*t*a*CTA*A*A
350	C*CATCa*c*a*a*c*c*t*t*t*c*TCT*C*T
351	A*CAACc*t*t*t*c*t*c*t*c*t*TCC*C*A
352	T*CCTCc*c*a*a*c*t*a*c*c*a*TCC*C*T
353	G*ACTCT*a*t*c*a*a*a*t*t*c*CAC*A*C
354	C*TCCTc*c*c*a*a*c*t*a*c*c*ATC*C*C
355	G*ATACc*c*c*a*t*c*t*c*t*a*CTA*A*A
356	T*CACAa*c*c*t*t*t*c*t*c*t*CTT*C*C
357	A*ACCTt*t*c*t*c*t*c*t*t*c*CCA*C*T
358	A*GACTc*c*c*a*a*a*c*c*t*a*ACC*C*A
359	C*AACCT*t*t*c*t*c*t*c*t*t*CCC*A*C
360	C*ACAAC*c*t*t*t*c*t*c*t*c*TTC*C*C
361	C*AGATa*t*a*t*t*c*a*a*c*c*CAC*A*C
362	T*GAAAc*c*c*c*a*t*c*t*c*t*ACT*A*A
363	G*ATACt*c*c*t*c*c*c*a*a*c*TAC*C*A
364	T*GATAc*c*c*c*a*t*c*t*c*t*ACT*A*A
365	G*TTCCt*t*a*c*a*c*a*a*t*c*ACT*C*T
366	C*TTTTt*c*c*t*c*t*c*c*c*a*TCT*T*T
367	T*TTTTc*c*t*c*t*c*c*c*a*t*CTT*T*C
368	T*CTTTt*t*c*c*t*c*t*c*c*c*ATC*T*T
369	T*TTTCc*t*c*t*c*c*c*a*t*c*TTT*C*T
370	T*CTTCT*t*t*t*t*c*c*t*c*t*CCC*A*T
371	T*TCTTt*t*t*c*c*t*c*t*c*c*CAT*C*T
372	C*TTCTt*t*t*t*c*c*t*c*t*c*CCA*T*C
373	A*GATAc*t*c*c*t*c*c*c*a*a*CTA*C*C

374	G*GAACc*c*t*c*a*c*c*a*a*c*AAA*A*C
375	T*GTTCc*t*t*a*c*a*c*a*t*CAC*T*C
376	A*GACCT*t*t*c*c*c*t*t*c*AAT*A*T
377	G*CCATc*a*c*a*a*c*c*t*t*t*CTC*T*C
378	T*AGACc*t*t*t*c*c*c*c*t*t*CAA*T*A
379	C*TGACc*c*c*a*t*t*t*t*a*t*CCT*A*A
380	C*AGCAa*c*t*t*c*a*c*t*t*t*CTC*A*T
381	G*GCTCa*c*a*c*c*a*a*t*a*a*TCC*C*A
382	C*CAGCa*a*c*t*t*c*a*c*t*t*TCT*C*A
383	G*GACTc*t*t*a*t*c*c*c*t*a*ATA*C*A
384	A*CATCa*g*a*t*t*c*c*c*t*a*TCA*A*C
385	A*CACCT*g*t*a*a*t*c*t*c*a*ACC*A*T
386	C*ATCAg*a*t*t*c*c*c*t*a*t*CAA*C*T
387	G*AGACt*c*c*c*a*a*a*c*c*t*AAC*C*C
388	T*TAGAc*c*t*t*t*c*c*c*c*t*TCA*A*T
389	C*TAGCt*c*t*a*c*a*t*a*t*t*TCC*C*T
390	C*CTGTa*a*t*c*c*c*a*c*t*a*CTT*T*T
391	C*TGTTc*c*t*c*t*t*t*c*c*a*AAT*T*C
392	C*CATCt*c*a*g*c*t*a*a*a*a*CTA*C*A
393	A*GAGAt*a*c*t*c*c*t*c*c*c*AAC*T*A
394	A*CTGCC*a*t*c*t*t*c*c*t*c*ATC*A*C
395	G*TGAAa*c*c*c*c*a*t*c*t*c*TAC*T*A
396	C*TGCCa*t*c*t*t*c*c*t*c*a*TCA*C*T
397	C*ACACc*t*g*t*a*a*t*c*t*c*AAC*C*A
398	A*AGCAa*g*a*c*t*c*c*a*t*c*TCA*A*A
399	G*AGATa*c*t*c*c*t*c*c*a*ACT*A*C
400	T*GGCTc*a*c*a*c*c*a*a*t*a*ATC*C*C
401	T*CTAGc*t*c*t*a*c*a*t*a*t*TTC*C*C
402	T*TTAGa*c*c*t*t*t*c*c*c*c*TTC*A*A
403	C*TCAGc*t*c*a*t*t*t*c*a*a*CTT*T*C

404	C*TTTAg*t*t*c*c*a*c*t*c*CAA*A*C
405	G*AAAAa*g*t*t*c*a*c*a*a*CCC*C*A
406	T*CTGCc*t*c*a*g*c*c*t*c*c*CAA*A*G
407	C*TGCCt*c*a*g*c*c*t*c*c*AAA*G*T
408	C*CTGAg*c*a*a*c*a*c*a*g*t*GAG*A*C
409	C*TGAGc*a*a*c*a*c*a*g*t*g*AGA*C*C
410	T*GAGCa*a*c*a*c*a*g*t*g*a*GAC*C*C
411	C*AGCCc*a*g*t*c*a*a*t*a*a*GGT*T*C
412	G*CCTAa*g*a*g*c*c*a*g*t*g*TAT*A*C
413	T*ATCAa*c*t*g*g*c*t*g*a*a*CTA*C*C
414	A*TCAAc*t*g*g*c*t*g*a*a*c*TAC*C*A
415	G*CCCAg*t*c*a*a*t*a*a*g*g*TTC*A*A
416	A*GAGAt*a*c*t*c*c*t*c*c*AAC*T*A
417	A*TCCCc*a*a*g*c*c*a*c*t*a*TAG*A*C
418	G*TCAGg*t*t*t*g*a*t*c*t*g*CTT*G*G
419	A*CAGCc*c*a*g*t*c*a*a*t*a*AGG*T*T
420	A*GCCCa*g*t*c*a*a*t*a*a*g*GTT*C*A
421	C*TACTa*c*a*t*g*a*g*g*c*a*CCC*C*C
422	C*AGATt*c*c*c*t*a*t*c*a*a*CTG*G*C
423	G*CCACt*a*t*a*g*a*c*a*g*g*TCA*A*A
424	A*ACCCc*a*g*c*a*c*t*a*a*a*GCA*T*T
425	C*CATAc*c*t*t*a*g*c*a*t*t*AAA*G*C
426	T*CACCT*c*a*g*g*t*t*g*a*a*AAA*G*G
427	C*TAACa*g*c*c*c*a*g*t*c*a*ATA*A*G
428	G*CCTCt*a*t*t*g*a*g*t*t*g*TGT*G*G
429	T*GGACt*c*t*t*a*t*c*c*c*t*AAT*A*C
430	G*GACTc*t*t*a*t*c*c*c*t*a*ATA*C*A
431	G*GTGTc*a*c*c*t*a*c*t*a*c*ATG*A*G
432	T*ACATg*a*g*g*c*a*c*c*c*c*CTG*G*A
433	T*CCCTa*t*c*a*a*c*t*g*g*c*TGA*A*C

434	G*AACTa*c*c*a*c*a*c*t*g*t*AGA*C*T
435	A*CCAAc*c*c*c*a*g*c*a*c*t*AAA*G*C
436	C*AACCa*g*t*c*t*t*a*g*a*a*TGC*C*C
437	T*AACAg*c*c*c*a*g*t*c*a*a*TAA*G*G
438	G*CTGga*c*t*c*t*t*a*t*c*c*CTA*A*T
439	A*CAGTa*g*t*t*t*a*g*g*t*g*TCA*C*C
440	T*ACTAc*a*t*g*a*g*g*c*a*c*CCC*C*T
441	G*TCTCt*t*a*c*t*g*a*c*a*c*TAG*A*C
442	T*CAACc*c*a*c*a*c*t*t*g*c*TAT*C*C
443	A*ACCTg*g*c*t*a*a*c*t*g*a*AGT*A*C
444	G*CTAAc*t*g*a*a*g*t*a*c*a*GCC*T*T
445	G*ACTAa*c*a*g*c*c*c*a*g*t*CAA*T*A
446	A*TCAGg*t*g*t*c*a*g*a*c*c*TTG*T*T
447	A*AATCc*a*g*a*t*a*c*a*c*c*TTG*C*C
448	G*GTCCc*t*t*t*t*t*a*t*t*g*GAT*C*A
449	G*TCATa*a*g*c*t*g*g*t*g*g*CAG*T*T
450	A*CTACa*t*g*a*g*g*c*a*c*c*CCC*T*G
451	A*CATCa*g*a*t*t*c*c*c*t*a*TCA*A*C
452	G*ATTCc*c*t*a*t*c*a*a*c*t*GGC*T*G
453	G*GAGAc*t*c*c*c*a*a*a*c*c*TAA*C*C
454	G*TCCTt*a*g*c*t*t*t*g*g*a*GTA*C*A
455	T*TAGCt*t*t*g*g*a*g*t*a*c*ACA*A*C
456	G*GCATg*g*a*c*t*a*c*t*a*a*ATT*C*T
457	C*CAAGc*c*a*c*t*a*t*a*g*a*CAG*G*T
458	G*TACAg*a*t*c*a*a*a*g*a*g*CCA*A*C
459	G*AGAGg*c*t*c*c*a*g*g*a*c*TTA*T*C
460	C*AACCC*c*a*g*c*a*c*t*a*a*AGC*A*T
461	A*CCTGg*c*t*a*a*c*t*g*a*a*GTA*C*A
462	G*GCACa*t*c*c*t*t*t*c*t*t*GAA*A*C
463	A*TGACt*a*a*c*a*g*c*c*c*a*GTC*A*A

464	T*GTTTa*t*c*a*g*g*t*g*t*c*AGA*C*C
465	T*ATCAg*g*t*g*t*c*a*g*a*c*CTT*G*T
466	G*TCCCTt*t*t*t*a*t*t*g*g*ATC*A*G
467	G*GTTTg*t*a*t*c*a*g*g*t*g*ACT*G*A
468	A*ACAGt*c*a*c*t*g*g*t*g*t*TAG*T*C
469	T*TGCTg*g*a*c*t*c*t*t*a*t*CCC*T*A
470	A*AGTGa*a*c*c*a*g*g*t*c*t*CTT*A*C
471	G*GTTGt*t*a*g*t*a*a*t*g*g*AGA*C*T
472	G*AAGGa*t*a*g*c*t*c*c*a*c*TCC*T*C
473	T*AGCTt*t*g*g*a*g*t*a*c*a*CAA*C*T
474	A*GCAGc*c*c*a*c*c*a*c*c*t*GTT*T*A
475	G*GTTTg*a*t*c*t*g*c*t*t*g*GTC*A*A
476	T*GTTTg*g*a*c*c*t*t*c*c*t*ATT*G*A
477	A*CTAAc*a*g*c*c*c*a*g*t*c*AAT*A*A
478	C*CCAGt*c*a*a*t*a*a*g*g*t*TCA*A*T
479	A*ACCAc*c*a*t*g*t*t*g*t*a*GTG*T*C
480	T*AAATc*c*a*g*a*t*a*c*a*c*CTT*G*C
481	G*TGTGg*t*c*c*c*t*t*t*t*ATT*G*G
482	G*CAGTa*t*t*g*g*a*g*a*c*c*ATA*C*T
483	G*AGTTa*g*a*c*a*t*t*c*c*t*TAG*G*T
484	T*CCTTa*g*g*t*c*a*t*a*a*g*CTG*G*T
485	T*TAGGt*c*a*t*a*a*g*c*t*g*GTG*G*C
486	G*CCTAg*c*t*g*t*c*a*g*g*t*CAC*T*C
487	A*CTGGc*t*g*a*a*c*t*a*c*c*ACA*C*T
488	A*GTAAt*g*g*a*g*a*c*t*c*c*CAA*A*C
489	T*CCTTa*g*c*t*t*t*g*g*a*g*TAC*A*C
490	C*ATCCc*c*a*a*g*c*c*a*c*t*ATA*G*A
491	C*AAGCc*a*c*t*a*t*a*g*a*c*AGG*T*C
492	G*TCAAg*c*t*g*c*t*c*t*a*c*TGA*A*T
493	T*AACCa*a*t*c*a*a*c*a*a*c*CAG*T*C

494	G*AGCAt*c*a*t*a*g*c*a*c*c*ATG*T*T
495	G*TTTAt*c*a*g*g*t*g*t*c*a*GAC*C*T
496	C*AGTAt*t*g*g*a*g*a*c*c*a*TAC*T*A
497	C*TTAGg*t*c*a*t*a*a*g*c*t*GGT*G*G
498	C*ATCCc*t*a*g*t*a*t*a*t*t*CTT*G*G
499	A*TCCCT*a*g*t*a*t*a*t*t*c*TTG*G*C
500	C*TAGCt*g*t*c*a*g*g*t*c*a*CTC*C*A
501	C*TGGAc*t*c*t*t*a*t*c*c*c*TAA*T*A
502	C*CTATc*a*a*c*t*g*g*c*t*g*AAC*T*A
503	T*CAACt*g*g*c*t*g*a*a*c*t*ACC*A*C
504	G*GCTGa*a*c*t*a*c*c*a*c*a*CTG*T*A
505	G*GTCTc*t*t*a*c*t*g*a*c*a*CTA*G*A
506	G*CCTCc*a*a*g*a*c*t*a*c*t*CAC*C*C
507	G*ATCAt*g*g*a*a*g*g*a*t*a*GCT*C*C
508	C*CTTAg*c*t*t*t*g*g*a*g*t*ACA*C*A
509	A*GCTTt*g*g*a*g*t*a*c*a*c*AAC*T*C
510	G*AGTAc*a*c*a*a*c*t*c*c*a*AGT*G*G
511	C*AACCc*a*c*a*c*t*t*g*c*t*ATC*C*A
512	A*AGCCa*c*t*a*t*a*g*a*c*a*GGT*C*A
513	A*GCCAc*t*a*t*a*g*a*c*a*g*GTC*A*A
514	C*TATGa*c*c*a*t*c*c*t*g*t*CAA*T*T
515	C*AATCa*a*c*a*a*c*c*a*g*t*CTT*A*G
516	T*GTCAg*g*t*t*t*g*a*t*c*t*GCT*T*G
517	G*TTTGa*t*c*t*g*c*t*t*g*g*TCA*A*C
518	T*TGTTt*g*g*a*c*c*t*t*c*c*TAT*T*G
519	T*GAGTt*a*g*a*c*a*t*t*c*c*TTA*G*G
520	A*GTTAg*a*c*a*t*t*c*c*t*t*AGG*T*C
521	T*AGGTc*a*t*a*a*g*c*t*g*g*TGG*C*A
522	C*ATAAg*c*t*g*g*t*g*g*c*a*GTT*T*G
523	C*CAACt*a*c*c*a*t*c*c*c*t*AGT*A*T

524	G*GTCAa*c*a*a*a*g*t*t*g*a*GTC*T*G
525	G*TTTGt*a*t*c*a*g*g*t*g*a*CTG*A*G
526	A*CCTAc*t*a*c*a*t*g*a*g*g*CAC*C*C
527	A*TCAGa*t*t*c*c*c*t*a*t*c*AAC*T*G
528	A*TTCCc*t*a*t*c*a*a*c*t*g*GCT*G*A
529	G*CTGAa*c*t*a*c*c*a*c*a*c*TGT*A*G
530	A*GGTCt*c*t*t*a*c*t*g*a*c*ACT*A*G
531	G*ACTCc*c*a*a*a*c*c*t*a*a*CCC*A*G
532	G*AATGa*t*c*c*c*a*a*t*g*t*GCT*G*C
574	G*T*T*T*G*G*A*C*C*T*T*C*C*T*A*T*T*G
575	C*T*A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A
576	A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G
577	A*C*A*G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G*G
578	C*A*G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G*G*T
579	A*G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G*G*T*T
580	G*C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G*G*T*T*C
581	C*C*C*A*G*T*C*A*A*T*A*A*G*G*T*T*C*A
582	A*T*C*T*G*A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C
583	T*C*T*G*A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A
584	C*T*G*A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G
585	T*G*A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A
586	G*A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A*T
587	A*C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A*T*C
588	C*C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A*T*C*A
589	C*T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A*T*C*A*G
590	T*G*A*A*A*A*T*C*C*C*A*G*A*T*C*A*G*G
591	G*C*A*C*T*G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C
592	C*A*C*T*G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T
593	A*C*T*G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T
594	C*T*G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C

595	T*G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A
596	G*A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A*C
597	A*T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A*C*T
598	T*C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A*C*T*T
599	C*T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A*C*T*T*T
600	T*C*C*A*G*C*A*A*C*T*T*C*A*C*T*T*T*C
601	C*A*T*A*G*T*C*T*T*C*T*C*C*T*C*T*T*G
602	A*T*A*G*T*C*T*T*C*T*C*C*T*C*T*T*G*C
603	G*A*G*C*T*T*T*T*T*T*G*G*C*T*T*C*C*C
604	A*G*C*T*T*T*T*T*T*G*G*C*T*T*C*C*C*A
605	T*C*T*T*C*C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G
606	C*T*T*C*C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G*T
607	T*T*C*C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G*T*G
608	T*C*C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G*T*G*A
609	C*C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G*T*G*A*T
610	C*A*C*A*A*C*T*T*C*C*T*G*G*T*G*A*T*T
611	A*C*A*C*A*A*G*A*A*G*T*C*T*G*T*C*A*G
612	C*A*C*A*A*G*A*A*G*T*C*T*G*T*C*A*G*C
613	A*C*A*A*G*A*A*G*T*C*T*G*T*C*A*G*C*T
614	C*A*A*G*A*A*G*T*C*T*G*T*C*A*G*C*T*A

[81] La Tabla 2B a continuación muestra las SEQ ID NO: 615-833 con un motivo particular, que incluye nucleobases 2MOE modificadas y enlaces fosforotioato (a los que se hace referencia como SEQ ID NO: 834-1052). Las SEQ ID NO: 615-833 corresponden, con el

5

[82] La Tabla 2B muestra ejemplos de oligonucleótidos antisentido de la invención que incorporan bases modificadas y otras modificaciones como se describe en este documento. Estas unidades monoméricas se describen utilizando la nomenclatura de síntesis de oligonucleótidos conocida para indicar las unidades monoméricas no estándar, por ejemplo,

10

como se establece en Integrated DNA Technologies (Iowa, EE. UU.). Por ejemplo, en las secuencias proporcionadas en la Tabla 2B, las unidades monoméricas no estándar aparecen

entre barras diagonales “/” y un asterisco “*” entre las unidades indica un enlace PS, mientras que la ausencia de un asterisco indica un enlace PO. El formato “/i2MOErN/” (y “/2MOErN/” en el primer y último nucleótido) se refiere a un nucleótido 2'-metoxietilribosa, donde N se refiere a la nucleobase particular. El “5” en el primer nucleótido se refiere al extremo 5', mientras que el “3” en el último nucleótido se refiere al extremo 3'. “iMe-dC” se refiere a 5-metil desoxicitidina.

TABLA 2B

SEQ ID NO.	Código ASO	Secuencia
834	ASO-1	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/A*A*iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErG/*32MOErG/
835	ASO-2	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT//iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*iMe-dC/*T*G*G*A*G*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT/*32MOErA/
836	ASO-3	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/T*A*A*A*G*A*T*G*A*A*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErG/*32MOErG/
837	ASO-4	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC/A*A*A*A*T*A*A*G*A*G*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErT/*32MOErG/
838	ASO-5	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA/T*G*A*G*T*T*A*A*T*G*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG/*32MOErT/
839	ASO-6	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/A*T*G*G*A*A*T*T*T*iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErT/*32MOErA/
840	ASO-7	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//iMe-dC/*A*G*G*G*G*T*A*T*T*i2MOErG//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErT/*32MOErG/

841	ASO-8	/52MOErT/*i2MOErA/i2MOErA/i2MOErT/i2MOErC/iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*G*iMe-dC/*A*T*T*T*/i2MOErA/i2MOErT/i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErC/
842	ASO-9	/52MOErG/*i2MOErG/i2MOErA/i2MOErA/i2MOErC/T*G*T*A*/iMe-dC/*A*T*G*A*T*/i2MOErC/i2MOErA/i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErT/
843	ASO-10	/52MOErG/*i2MOErA/i2MOErT/i2MOErC/i2MOErA/G*A*T*/iMe-dC/*A*T*G*G*A*A*/i2MOErG/i2MOErG/i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErA/
844	ASO-11	/52MOErA/*i2MOErG/i2MOErA/i2MOErT/i2MOErC/A*T*G*G*A*A*G*G*A*T*/i2MOErA/i2MOErG/i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
845	ASO-12	/52MOErG/*i2MOErT/i2MOErG/i2MOErG/i2MOErC/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*T*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*i2MOErT/i2MOErT/i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErT/
846	ASO-13	/52MOErT/*i2MOErC/i2MOErA/i2MOErT/i2MOErC/A*/iMe-dC/*T*G*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*A*/i2MOErG/i2MOErC/i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErT/
847	ASO-14	/52MOErT/*i2MOErG/i2MOErT/i2MOErC/i2MOErC/T*T*A*G*/iMe-dC/*T*T*T*G*G*/i2MOErA/i2MOErG/i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/
848	ASO-15	/52MOErG/*i2MOErT/i2MOErA/i2MOErC/i2MOErA/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*G*/i2MOErT/i2MOErG/i2MOErG/*i2MOErC*/32MOErC/

849	ASO-16	/52MOErC/*i2MOErA/i2MOErA/i2MOErA/i2MOErT/T*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*T*G*A*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOErC*/32MOErA/
850	ASO-17	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//iMe-dC/*T*G*A*T*A*G*/iMe-dC/*A*A*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErG/
851	ASO-18	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*T*G*A*T*G*T*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErC*/32MOErT/
852	ASO-19	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG//iMe-dC/*A*A*T*/iMe-dC/*T*T*A*A*G*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErA/
853	ASO-20	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/G*T*G*A*G*A*A*G*G*/iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErA/
854	ASO-21	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/A*G*A*A*G*G*/iMe-dC/*A*T*G*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErA/
855	ASO-22	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/A*/iMe-dC/*T*A*/iMe-dC/*T*A*A*A*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
856	ASO-23	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/A*A*A*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*T*/iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/

857	ASO-24	/52MOErC/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA/T*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErT/
858	ASO-25	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/A*G*A*A*A*T*T*T*T*T*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErC/
859	ASO-26	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/A*G*A*A*T*/iMe-dC/*T*T*T*/iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErT/
860	ASO-27	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/T*/iMe-dC/*T*A*T*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErG/
861	ASO-28	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/A*T*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErA/
862	ASO-29	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//iMe-dC/*T*G*T*/iMe-dC/*A*A*T*T*T*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErT/
863	ASO-30	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA/G*A*A*G*A*/iMe-dC/*T*A*T*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErG/
864	ASO-31	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT//iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*G*T*T*T*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
865	ASO-32	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/G*A*A*A*A*A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErC/

866	ASO-33	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC//iMe- dC/*A*T*G*T*/iMe- dC/*A*G*G*T*//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErA*/32M OErT/
867	ASO-34	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG/T*/iMe- dC/*A*G*G*T*T*T*G*A*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOEr G*/32MOErC/
868	ASO-35	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/T*A*/iMe- dC/*T*G*G*/iMe- dC/*G*T*A*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOE rG/
869	ASO-36	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//iMe- dC/*A*G*/iMe-dC/*A*T*A*A*T*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErA/
870	ASO-37	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/A*A*/iMe- dC/*T*T*/iMe-dC/*A*/iMe- dC/*T*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErA/
871	ASO-38	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/T*T*/iMe- dC/*T*G*/iMe-dC/*A*/iMe- dC/*T*G*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
872	ASO-39	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC/T*T*/iMe- dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe- dC/*T*T*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErG*/32MOErC /
873	ASO-40	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/A*G*T*/iM e-dC/*T*T*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErG/
874	ASO-41	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/A*/iMe- dC/*T*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*G*G*/iMe- dC/*A*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErG/

875	ASO-42	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT//iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*iMe-dC/*T*T*iMe-dC/*iMe-dC/*G*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErC/
876	ASO-43	/52MOErA*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErG//iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*iMe-dC/*A*iMe-dC/*A*A*iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErC/
877	ASO-44	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA/T*G*iMe-dC/*G*T*iMe-dC/*A*A*A*A*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErG*/32MOErA/
878	ASO-45	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG/A*A*A*T*T*iMe-dC/*T*A*A*T*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErA/
879	ASO-46	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//iMe-dC/*T*T*A*T*A*T*iMe-dC/*iMe-dC/*A*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErC/
880	ASO-47	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/A*G*A*iMe-dC/*A*G*iMe-dC/*T*G*T*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
881	ASO-48	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT//iMe-dC/*T*G*iMe-dC/*A*T*iMe-dC/*A*T*iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErT/
882	ASO-49	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC/A*T*iMe-dC/*A*T*iMe-dC/*A*T*T*A*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErG*/32MOErG/

883	ASO-50	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/T*G*G*G* /iMe-dC/*A*G*/iMe- dC/*A*G*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/
884	ASO-51	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/A*/iMe- dC/*iMe-dC/*T*T*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErA/
885	ASO-52	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA/T*G*G*A* /iMe-dC/*T*A*/iMe- dC/*T*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErC/
886	ASO-53	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG//iMe- dC/*A*T*G*G*A*/iMe-dC/*T*A*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErT/
887	ASO-54	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG/T*G*A*G* A*A*G*G*/iMe- dC/*A*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErC/
888	ASO-55	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/G*A*G*A* A*G*G*/iMe- dC/*A*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErT/
889	ASO-56	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErG/G*/iMe- dC/*A*T*G*G*A*/iMe- dC/*T*A*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErA/
890	ASO-57	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA/G*G*/iMe- -dC/*A*T*G*G*A*/iMe- dC/*T*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/
891	ASO-58	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/A*G*G*/i Me-dC/*A*T*G*G*A*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErA/

892	ASO-59	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG/A*A*G*G* */iMe- dC/*A*T*G*G*A*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErC/*i32 MOErT/
893	ASO-60	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/G*A*A*G* G*/iMe- dC/*A*T*G*G*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA/*i32M OErC/
894	ASO-61	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/T*T*/iMe- dC/*A*G*/iMe-dC/*T*T*T*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErT/*i32MOErT/
895	ASO-62	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//iMe- dC/*T*T*T*/iMe-dC/*A*G*/iMe- dC/*T*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErT/*i32MOErG/
896	ASO-63	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/A*A*A*T* T*/iMe- dC/*T*G*G*A*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErC/*i32M OErT/
897	ASO-64	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/T*G*A*T* A*G*/iMe-dC/*A*A*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErG/*i32MOErA/
898	ASO-65	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/G*A*T*A* G*/iMe-dC/*A*A*/iMe- dC/*A*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErA/*i32MOErC/
899	ASO-66	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/A*T*A*G* /iMe-dC/*A*A*/iMe- dC/*A*A*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErC/*i32MOErT/

900	ASO-67	/52MOErA*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/T*A*G*/iMe- e-dC/*A*A*/iMe- dC/*A*A*T*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOEr G/
901	ASO-68	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT/A*G*/iMe- dC/*A*A*/iMe- dC/*A*A*T*G*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErG*/32M OErC/
902	ASO-69	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA/G*/iMe- dC/*A*A*/iMe- dC/*A*A*T*G*A*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErC*/32 MOErA/
903	ASO-70	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/T*/iMe- dC/*T*T*A*A*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErT/
904	ASO-71	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//iMe- dC/*T*T*A*A*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErG/
905	ASO-72	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/T*T*A*A* G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*A*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErC/
906	ASO-73	/52MOErA*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT/T*/iMe- dC/*A*A*A*G*A*T*T*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOEr A*/32MOErG/
907	ASO-74	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/A*A*G*A* T*T*A*A*A*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErA/

908	ASO-75	/52MOErC/*i2MOErA/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/T*A*T*A* T*/iMe-dC/*iMe- dC/*A*A*G*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOE rA/
909	ASO-76	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/A*T*A*T*/i Me-dC/*iMe-dC/*A*A*G*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErA/
910	ASO-77	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/A*T*/iMe- dC/*iMe-dC/*A*A*G*/iMe-dC/*A*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErA/
911	ASO-78	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/A*A*G*G* A*T*A*T*A*/iMe- dC/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErA/
912	ASO-79	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC/T*A*A*A*T *G*/iMe- dC/*T*G*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOE rG/
913	ASO-80	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/T*G*/iMe- dC/*T*G*A*G*T*G*A*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErG /*32MOErG/
914	ASO-81	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/G*/iMe- dC/*T*G*A*G*T*G*A*G*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOE rG*/32MOErC/
915	ASO-82	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//iMe- dC/*T*G*A*G*T*G*A*G*A*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG/*i2M OErC/*32MOErA/
916	ASO-83	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC/T*G*A*G* T*G*A*G*A*A*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErA*/32M OErT/

917	ASO-84	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT/G*A*G*T* G*A*G*A*A*G*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErT*/32M OErG/
918	ASO-85	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/A*G*T*G* A*G*A*A*G*G*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErG*/32M OErG/
919	ASO-86	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/A*G*A*A* G*A*/iMe- dC/*T*A*T*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOEr T/
920	ASO-87	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/A*A*/iMe- dC/*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*A*A*G*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErC*/32M OErC/
921	ASO-88	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/A*/iMe- dC/*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*A*A*G*T*G*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErC*/32 MOErG/
922	ASO-89	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//iMe- dC/*T*G*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*T*T*A*G*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MO ErG/
923	ASO-90	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/T*G*T*/iM e-dC/*iMe-dC/*T*T*A*G*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
924	ASO-91	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/G*T*/iMe- dC/*iMe-dC/*T*T*A*G*/iMe- dC/*T*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErA/

925	ASO-92	/52MOErC/*i2MOErA/i2MOErC/i2MOErT/i2MOErG/T*/iMe- dC/*iMe-dC/*T*T*A*G*/iMe- dC/*T*T*/i2MOErT/i2MOErG/i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErG/
926	ASO-93	/52MOErA/*i2MOErC/i2MOErT/i2MOErG/i2MOErT/iMe- dC/*iMe-dC/*T*T*A*G*/iMe- dC/*T*T*T*/i2MOErG/i2MOErG/i2MOErA/*i2MOErG*/32MOE rT/
927	ASO-94	/52MOErC/*i2MOErT/i2MOErG/i2MOErT/i2MOErC/iMe- dC/*T*T*A*G*/iMe- dC/*T*T*T*G*/i2MOErG/i2MOErA/i2MOErG/*i2MOErT*/32M OErA/
928	ASO-95	/52MOErG/*i2MOErA/i2MOErT/i2MOErC/i2MOErA/T*G*G*A* A*G*G*A*T*A*/i2MOErG/i2MOErC/i2MOErT/*i2MOErC*/32M OErC/
929	ASO-96	/52MOErA/*i2MOErT/i2MOErC/i2MOErA/i2MOErT/G*G*A*A* G*G*A*T*A*G*/i2MOErC/i2MOErT/i2MOErC/*i2MOErC*/32M OErA/
930	ASO-97	/52MOErT/*i2MOErC/i2MOErA/i2MOErT/i2MOErG/G*A*A*G* G*A*T*A*G*/iMe- dC/*i2MOErT/i2MOErC/i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErC/
931	ASO-98	/52MOErC/*i2MOErT/i2MOErC/i2MOErC/i2MOErC/iMe- dC/*G*A*/iMe-dC/*iMe- dC/*T*T*G*G*T*/i2MOErC/i2MOErA/i2MOErC/*i2MOErA*/32 MOErG/
932	ASO-99	/52MOErA/*i2MOErT/i2MOErG/i2MOErG/i2MOErA/A*G*G*A* T*A*G*/iMe-dC/*T*/iMe- dC/*i2MOErC/i2MOErA/i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
933	ASO-100	/52MOErG/*i2MOErG/i2MOErA/i2MOErA/i2MOErG/G*A*T*A* G*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*A*/i2MOErC/i2MOErT/i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErT/

934	ASO-101	/52MOErC/*i2MOErA/i2MOErG/i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*A*G*T*/iMe-dC/*A*A*T*A*A*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErC/
935	ASO-102	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErC/T*A*T*T*G*A*G*T*T*G*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
936	ASO-103	/52MOErT/*i2MOErA/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/A*/iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*T*G*A*A*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErC/
937	ASO-104	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/i2MOErA//iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*T*G*A*A*/iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErA/
938	ASO-105	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/i2MOErG/G*T*T*T*G*A*T*/iMe-dC/*T*G*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
939	ASO-106	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*A*G*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*T*A*A*A*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErT/
940	ASO-107	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT//iMe-dC/*T*T*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*A*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErA/
941	ASO-108	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/A*T*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErC/
942	ASO-109	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*T*T*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErT/

943	ASO-110	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/A*G*T*T* T*A*G*G*T*G*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErC*/32M OErC/
944	ASO-111	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/A*iMe- dC/*A*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*A*G*T*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOEr A/
945	ASO-112	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/A*T*G*A* G*G*/iMe-dC/*A*iMe-dC/*iMe- dC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErG/
946	ASO-113	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG/G*iMe- dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*G*A*iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErC/
947	ASO-114	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT/G*G*A*/i Me-dC/*T*/iMe- dC/*T*T*A*T*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErT*/32MO ErA/
948	ASO-115	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/T*T*A*G* T*A*A*T*G*G*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErC*/32M OErT/
949	ASO-116	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/G*A*T*/iM e-dC/*T*G*/iMe- dC/*T*T*G*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOEr A/
950	ASO-117	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/G*G*A*/iM e-dC/*iMe-dC/*T*T*/iMe-dC/*iMe- dC/*T*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErA/

951	ASO-118	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG/T*iMe- dC/*A*T*A*A*G*/iMe- dC/*T*G*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErC /
952	ASO-119	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/T*A*G*T* A*T*A*T*T*/iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErC/
953	ASO-120	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/A*T*iMe- dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*T*A*G*T*A*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErT*/32 MOErC/
954	ASO-121	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/G*G*/iMe -dC/*A*G*G*A*/iMe- dC/*A*T*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/
955	ASO-122	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/A*G*T*/i Me- dC/*T*T*A*G*A*A*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErC*/ 32MOErC/
956	ASO-123	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/A*A*G*/iM e- dC/*T*G*G*T*G*G*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOErT*/ 32MOErT/
957	ASO-124	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC/T*iMe- dC/*T*T*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*T*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/
958	ASO-125	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC//iMe- dC/*iMe-dC/*T*A*T*/iMe-dC/*A*A*/iMe- dC/*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErG/

959	ASO-126	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/T*G*G*/iMe-dC/*T*G*A*A*/iMe-dC/*T*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErC/
960	ASO-127	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*G*T*T*G*T*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErT/*32MOErC/
961	ASO-128	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*T*T*T*T*A*T*T*G*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErC/*32MOErA/
962	ASO-129	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/A*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*G*T*/iMe-dC/*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/
963	ASO-130	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/T*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErT/
964	ASO-131	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/G*T*G*T*/iMe-dC/*A*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErT/*32MOErT/
965	ASO-132	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/T*T*T*T*T*A*T*T*G*G*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErG/
966	ASO-133	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG//i2MOErT//iMe-dC/*A*T*A*A*G*/iMe-dC/*T*G*G*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErC/*32MOErA/
967	ASO-134	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/A*/iMe-dC/*A*A*A*G*T*T*G*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErT/*32MOErG/

968	ASO-135	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/G*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*T*T*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
969	ASO-136	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG/G*T*/iMe-dC/*A*T*A*A*G*/iMe-dC/*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
970	ASO-137	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/T*A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErA/
971	ASO-138	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//iMe-dC/*T*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOErT*/32MOErA/
972	ASO-139	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG//i2MOErA//iMe-dC/*T*/iMe-dC/*T*T*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErA/
973	ASO-140	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/G*T*T*G*G*T*/iMe-dC/*T*G*T*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErC/
974	ASO-141	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/A*A*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErG/
975	ASO-142	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//iMe-dC/*A*G*T*/iMe-dC/*T*T*A*G*A*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErC*/32MOErC/

976	ASO-143	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT//iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*T*G*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErA/
977	ASO-144	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*A*G*/iMe-dC/*A*T*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErG/
978	ASO-145	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*T*T*A*T*T*/i2MOErG//i2MOErG//i2MOErA*/i2MOErT*/32MOErC/
979	ASO-146	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA//iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA*/i2MOErC*/32MOErC/
980	ASO-147	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*T*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErG*/32MOErC/
981	ASO-148	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/T*G*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT*/i2MOErT*/32MOErG/
982	ASO-149	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/T*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*T*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErC*/32MOErT/
983	ASO-150	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*/iMe-dC/*T*T*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErC/
984	ASO-151	/52MOErA/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*T*A*T*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*T*G*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT*/i2MOErG*/32MOErA /

985	ASO-152	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG/A*T*A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErT/
986	ASO-153	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA//i2MOErT/A*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/
987	ASO-154	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA/A*iMe-dC/*T*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErG*/32MOErT/
988	ASO-155	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/A*G*T*A*G*T*T*T*A*G*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErT*/32MOErC/
989	ASO-156	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//iMe-dC/*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*A*/iMe-dC/*A*A*T*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErA/
990	ASO-157	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/A*iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErA/
991	ASO-158	/52MOErA/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErA/
992	ASO-159	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/T*T*G*A*G*T*T*G*T*G*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErT*/32MOErC/
993	ASO-160	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/G*A*/iMe-dC/*T*/iMe-dC/*T*T*A*T*/iMe-dC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/

994	ASO-161	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/A*A*/iMe-dC/*T*G*G*/iMe-dC/*T*G*A*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErC/
995	ASO-162	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*T*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErC/
996	ASO-163	/52MOErC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG/A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*G*T*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErT/
997	ASO-164	/52MOErT/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/A*A*/iMe-dC/*A*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErT/
998	ASO-165	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA/T*A*A*G*/iMe-dC/*T*G*G*T*G*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErA/*i2MOErG*/32MOErT/
999	ASO-166	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA/G*/iMe-dC/*T*G*G*T*G*G*/iMe-dC/*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErG/
1000	ASO-167	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErA/
1001	ASO-168	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC//iMe-dC/*T*A*G*T*A*T*A*T*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErG/
1002	ASO-169	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*A*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErA/

1003	ASO-170	/52MOErA*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/T*A*G*A* A*T*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErA/
1004	ASO-171	/52MOErG*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/A*A*G*T* A*A*T*A*T*A*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErC*/32M OErC/
1005	ASO-172	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/G*A*/iMe- dC/*iMe-dC/*A*T*iMe-dC/*iMe- dC/*T*G*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA*/i2MOErA*/32MOErT/
1006	ASO-173	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/A*A*T*/iM e-dC/*A*A*/iMe-dC/*A*A*/iMe- dC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/*i2MOErT*/32MOErC/
1007	ASO-174	/52MOErA*/i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//iMe- dC/*iMe-dC/*A*G*T*iMe- dC/*T*T*A*G*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErG*/32MO ErC/
1008	ASO-175	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/T*G*A*/iM e-dC/*iMe- dC/*T*G*A*A*A*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErC*/32 MOErC/
1009	ASO-176	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//iMe- dC/*T*A*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*A*G*A*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOEr T/
1010	ASO-177	/52MOErG*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErC//iMe- dC/*A*A*G*A*/iMe-dC/*T*A*/iMe- dC/*T*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErC*/32MOErC/
1011	ASO-178	/52MOErA*/i2MOErG//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG//iMe- dC/*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*G*A*/iMe- dC/*T*/i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErA/

1012	ASO-179	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA/G*A*A*T* G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*A*G*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErG/
1013	ASO-180	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA//iMe- dC/*A*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*T*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/
1014	ASO-181	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT//iMe- dC/*T*G*A*/iMe-dC/*iMe- dC/*T*G*A*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErC*/32MO ErC/
1015	ASO-182	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//iMe- dC/*iMe-dC/*A*G*/iMe-dC/*A*/iMe- dC/*T*A*A*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOEr T/
1016	ASO-183	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/G*/iMe- dC/*T*T*T*/iMe-dC/*A*A*A*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErG/
1017	ASO-184	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/T*/iMe- dC/*iMe-dC/*T*G*/iMe-dC/*T*/iMe- dC/*T*G*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErT/
1018	ASO-185	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG//i2MOErC/T*/iMe- dC/*iMe-dC/*A*G*G*A*/iMe- dC/*T*T*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErG/
1019	ASO-186	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC/A*/iMe- dC/*iMe- dC/*A*T*G*T*T*G*T*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErG/ */32MOErT/

1020	ASO-187	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG//i2MOErT//iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*T*A*T*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErT/
1021	ASO-188	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/A*iMe-dC/*iMe-dC/*A*G*T*iMe-dC/*T*T*A*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErG/
1022	ASO-189	/52MOErA/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/T*iMe-dC/*T*T*A*G*A*A*T*G*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErG/
1023	ASO-190	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/G*T*T*T*G*G*A*iMe-dC/*iMe-dC/*T*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErA/
1024	ASO-191	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErA/G*iMe-dC/*T*T*iMe-dC/*T*A*T*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErG/
1025	ASO-192	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA//iMe-dC/*T*A*A*iMe-dC/*A*G*iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErA/
1026	ASO-193	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/T*A*G*T*A*A*T*G*G*A*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErT*/32MOErC/
1027	ASO-194	/52MOErG/*i2MOErG//i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC//iMe-dC/*iMe-dC/*T*iMe-dC/*A*iMe-dC/*iMe-dC/*A*A*iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErA*/32MOErC/
1028	ASO-195	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErG/T*G*T*/iMe-dC/*A*G*A*iMe-dC/*iMe-dC/*T*i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErT/

1029	ASO-196	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA//iMe-dC/*A*A*A*G*T*T*G*A*G*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErG*/32MOErT/
1030	ASO-197	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErC//iMe-dC/*T*T*T*A*G*T*T*G*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32MOErC/
1031	ASO-198	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/G*G*A*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*/iMe-dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErT/
1032	ASO-199	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT/A*G*A*A*T*G*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe-dC/*A*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErA/
1033	ASO-200	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/T*T*T*G*G*A*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErA*/32MOErT/
1034	ASO-201	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/T*/iMe-dC/*iMe-dC/*T*T*T*/iMe-dC/*T*T*G*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErC*/32MOErC/
1035	ASO-202	/52MOErT/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErG//i2MOErC/T*G*G*T*G*G*/iMe-dC/*A*G*T*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErT*/32MOErC/
1036	ASO-203	/52MOErA/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErG/T*A*G*T*T*T*A*G*G*T*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErC/
1037	ASO-204	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErA/A*G*A*G*G*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*A*T*/i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErT/

1038	ASO-205	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/T* iMe- dC/*T*G*A*/iMe-dC/*iMe- dC/*T*G*A*/i2MOErA//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOEr C/
1039	ASO-206	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/A*T*T*G* A*G*T*T*G*T*/i2MOErG//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErG*/32M OErT/
1040	ASO-207	/52MOErC/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC//iMe- dC/*iMe- dC/*T*A*G*T*A*T*A*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOEr T*/32MOErG/
1041	ASO-208	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/G*A*iMe- dC/*iMe-dC/*T*T*iMe-dC/*iMe- dC/*T*A*/i2MOErT//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErA*/32MOErG/
1042	ASO-209	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/T* iMe- dC/*iMe- dC/*T*A*T*T*G*A*G*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErA/ */32MOErA/
1043	ASO-210	/52MOErG/*i2MOErC//i2MOErA//i2MOErC//i2MOErT/G*G*T*T* T*G*/iMe- dC/*T*G*T*/i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOEr G/
1044	ASO-211	/52MOErG/*i2MOErA//i2MOErG//i2MOErT//i2MOErT/G*T*G*T* G*G*T*/iMe-dC/*iMe-dC/*iMe- dC/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErT/
1045	ASO-212	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT/G*T*T*/iM e-dC/*iMe-dC/*T*T*A*/iMe- dC/*A*/i2MOErC//i2MOErA//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErC/
1046	ASO-213	/52MOErG/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT//i2MOErT/G*T*/iMe- dC/*T*/iMe-dC/*A*/iMe-dC/*T*A*/iMe- dC/*i2MOErA//i2MOErA//i2MOErC/*i2MOErA*/32MOErG/

1047	ASO-214	/52MOErA*/i2MOErG//i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA/T*T*T*G*/iMe-dC/*T*G*G*A*/iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErC//i2MOErT/*i2MOErT*/32MOErA/
1048	ASO-215	/52MOErT/*i2MOErT//i2MOErT//i2MOErC//i2MOErC/A*T*G*T*/iMe-dC/*A*G*G*T*T*/i2MOErT//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErT*/32MOErC/
1049	ASO-216	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErT//i2MOErG//i2MOErT//iMe-dC/*A*G*G*T*T*T*G*A*T*/i2MOErC//i2MOErT//i2MOErG/*i2MOErC*/32MOErT/
1050	ASO-217	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErC//i2MOErA//i2MOErT/G*T*T*iMe-dC/*A*G*G*T*T*T*G*/i2MOErA//i2MOErT//i2MOErC/*i2MOErT/*i2MOErG/
1051	ASO-218	/52MOErC/*i2MOErA//i2MOErC//i2MOErC//i2MOErT/G*T*T*T*A*T*G*A*A*A*/i2MOErA//i2MOErG//i2MOErA/*i2MOErG*/32MOErG/
1052	ASO-219	/52MOErT/*i2MOErC//i2MOErT//i2MOErA//i2MOErA/G*/iMe-dC/*A*T*A*G*/iMe-dC/*T*T*/iMe-dC/*i2MOErT//i2MOErA//i2MOErT/*i2MOErC*/32MOErC/

[83] Los ácidos nucleicos antisentido o inhibidores de SYF2 de la divulgación pueden inhibir la expresión y, por lo tanto, la actividad asociada con SYF2. Los ácidos nucleicos inhibidores o antisentido de SYF2 pueden incluir cualquier combinación de los oligonucleótidos establecidos en las Tablas 2A y 2B, y secuencias que son 98 %-99 % idénticas a estos.

Métodos de tratamiento

[84] Incluso otra modalidad es un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno de SYF2 mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de ASO SYF2 o una composición farmacéutica descrita en la presente.

[85] Una modalidad es un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad neurológica o neurodegenerativa mediante la administración al sujeto de una cantidad

- terapéuticamente eficaz de ASO SYF2 o una composición farmacéutica descrita en la presente. La enfermedad neurológica puede ser una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede provocar, por ejemplo, una degeneración de la neurona motora. La enfermedad neurológica puede ser, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. Otros ejemplos de enfermedades neurológicas incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, miopatía periférica, encefalitis de Rasmussen, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, síndromes de dolor central, ansiedad y/o depresión, por ejemplo.
- 10 **[86]** La enfermedad neurológica puede estar asociada con un tráfico endosómico anómalo. Por ejemplo, las vías endosómicas y los endosomas son componentes necesarios para el reciclaje o descomposición de proteínas unidas a membrana, el tráfico de proteínas asociadas a Golgi y la liberación extracelular de proteínas en exosomas. Estos procesos ayudan a la neurotransmisión e impulsan un equilibrio entre el reciclaje y la degradación de vesículas sinápticas o receptores de neurotransmisores, por ejemplo.
- 15 **[87]** La enfermedad neurológica puede estar asociada con una degradación aberrante de los lisosomas. Pueden estar presentes alteraciones en la degradación de los lisosomas en la enfermedad neurológica, como por ejemplo una enfermedad neurodegenerativa. El desequilibrio de catepsina durante el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad puede provocar efectos nocivos en las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y los lisosomas pueden ser sitios para el desarrollo y la degradación parcial de proteínas de membrana o sus precursores que posteriormente son expulsados de una célula o se liberan de células muertas y se acumulan como entidades patológicas.
- 20 **[88]** Un profesional de la salud puede diagnosticar que un sujeto tiene una enfermedad asociada con la degeneración de la neurona motora mediante la evaluación de uno o más síntomas de la degeneración de la neurona motora. Para diagnosticar una enfermedad neurológica, un examen físico puede ir seguido de un examen neurológico completo. El examen neurológico puede evaluar habilidades motoras y sensoriales, función nerviosa, audición y habla, visión, coordinación y equilibrio, estado mental y cambios de humor o comportamiento. Los síntomas no limitantes de una enfermedad asociada a una enfermedad neurológica pueden ser debilidad en los brazos, piernas, pies o tobillos; dificultad para hablar;
- 25
- 30

dificultad para levantar la parte delantera del pie y los dedos; debilidad o torpeza en las manos; parálisis muscular; músculos rígidos; movimientos involuntarios de sacudidas o escritura (corea); contractura involuntaria y sostenida de los músculos (disonía); bradicinesia; pérdida de movimientos automáticos; postura y equilibrio deteriorados; falta de flexibilidad; hormigueo en partes del cuerpo; sensaciones de descarga eléctrica que ocurren con el movimiento de la cabeza; espasmos en brazos, hombros y lengua; dificultad para tragar; respiración dificultosa; dificultad para masticar; pérdida parcial o total de la visión; visión doble; movimientos oculares lentos o anormales; temblor; marcha inestable; fatiga; pérdida de memoria; mareo; dificultad para pensar o concentrarse; dificultad para leer o escribir; mala interpretación de las relaciones espaciales; desorientación; depresión; ansiedad; dificultad para tomar decisiones y juicios; pérdida de control de los impulsos; dificultad para planificar y realizar tareas familiares; agresividad; irritabilidad; retiro social; cambios de humor; demencia; cambio en los hábitos de sueño; errante; y cambio en el apetito.

[89] Se pueden realizar pruebas para descartar enfermedades y trastornos que puedan tener síntomas similares a los de enfermedades neurológicas, medir la afectación muscular, evaluar la degeneración neuronal. Ejemplos no limitantes de pruebas son electromiografía (EMG); estudio de velocidad de conducción nerviosa; análisis de laboratorio de sangre, orina u otras sustancias; imágenes por resonancia magnética (IRM); espectroscopia de resonancia magnética; biopsia de músculo o nervio; estimulación magnética transcraneal; cribado genético; rayos X; fluoroscopia; angiografía; tomografía computarizada (TC); tomografía de emisión de positrones; análisis de líquido cefalorraquídeo; tomografía computarizada intratecal con contraste; electroencefalografía; electronistagmografía; respuesta evocada; polisomnograma; termografía; y ecografía. Un profesional de la salud también puede evaluar los antecedentes familiares del paciente de enfermedades asociadas con la degeneración de la neurona motora y hacer un diagnóstico basado en parte en los antecedentes familiares de enfermedades neurológicas. Un profesional de la salud puede diagnosticar una enfermedad asociada a una enfermedad neurológica en un sujeto tras la presentación de uno o más síntomas.

[90] Las enfermedades neurodegenerativas resultan en la destrucción progresiva de las neuronas que afecta la señalización neuronal. Por ejemplo, una neurodegeneración puede ser esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, ataxia de

Friedreich, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, atrofia del músculo espinal, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva y parálisis pseudobulbar.

[91] Las enfermedades asociadas con la degeneración de las neuronas motoras pueden ser una afección que resulta en la destrucción progresiva de las neuronas motoras que interfiere con la señalización neuronal a los músculos, lo que provoca debilidad y atrofia muscular. En individuos sanos, las neuronas motoras superiores transmiten señales desde el cerebro a las neuronas motoras inferiores en el tronco del encéfalo y la médula espinal, que luego transmiten la señal a los músculos para dar como resultado una actividad muscular voluntaria. La destrucción de las neuronas motoras superiores e inferiores afecta actividades como respirar, hablar, tragar y caminar, y con el tiempo estas funciones pueden perderse. Los ejemplos de enfermedades de las neuronas motoras incluyen, entre otros, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva y parálisis pseudobulbar.

[92] La hiperexcitabilidad neuronal puede ocurrir cuando los receptores del neurotransmisor excitador glutamato (receptores de glutamato), como el receptor NMDA y el receptor AMPA, están sobreactivados por un exceso de glutamato o por otros compuestos o neurotransmisores que actúan sobre los receptores de glutamato. La excitotoxicidad puede resultar de la hiperexcitabilidad neuronal. La excitotoxicidad es el proceso patológico por el cual las células nerviosas se dañan o mueren por una estimulación excesiva. La estimulación excesiva permite que altos niveles de iones de calcio (Ca^{2+}) ingresen a la célula. La entrada de Ca^{2+} en las células activa una serie de enzimas, incluidas fosfolipasas, endonucleasas y proteasas como la calpaína. Estas enzimas pueden dañar estructuras celulares como componentes del citoesqueleto, la membrana y el ADN.

[93] La hiperexcitabilidad neuronal puede estar implicada en lesiones de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares, lesiones cerebrales traumáticas, pérdida de audición (por sobreexposición al ruido u ototoxicidad), epilepsia, neuropatías dolorosas, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, síndromes de dolor central, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, esquizofrenia, encefalitis de Rasmussen, enfermedad de Huntington, alcoholismo o abstinencia de alcohol y,

especialmente, abstinencia demasiado rápida de benzodiazepinas, así como enfermedad de Huntington. Otras condiciones comunes que causan concentraciones excesivas de glutamato alrededor de las neuronas son la hipoglucemia. Los niveles de azúcar en sangre son el principal método de eliminación de glutamato de los espacios intersinápticos en el sitio del receptor NMDA y AMPA.

[94] Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender administrarle a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más oligonucleótidos antisentido que trata enfermedades neurológicas al inhibir la expresión de SYF2. El o los oligonucleótidos antisentido pueden disminuir o inhibir la neurodegeneración. Uno o más oligonucleótidos antisentido pueden disminuir la hiperexcitabilidad neuronal.

[95] La composición puede inhibir la actividad o expresión de SYF2. Los uno o más oligonucleótidos antisentido se pueden combinar con agentes terapéuticos adicionales.

[96] Los métodos de tratamiento pueden incluir cualquier cantidad de modos para administrar una composición descrita. Los modos de administración pueden incluir soluciones acuosas, lipídicas, oleosas u otras, soluciones en líquido cefalorraquídeo simulado, emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua, liposomas, suspensiones acuosas u oleosas y similares. Normalmente, un ASO de la descripción se administrará directamente al SNC del sujeto. Por consiguiente, la formulación o composición será estéril y más preferiblemente adecuada para la inyección. Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ilustrativos y no son limitantes de manera alguna.

[97] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que proporcionen isotonicidad a la formulación con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o de dosis múltiple, tales como ampollas y frascos, y se pueden almacenar como líquidos en una condición seca por congelamiento (liofilizada) que requiera únicamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Es posible preparar suspensiones y soluciones para

inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. La formulación se puede proporcionar en una jeringa precargada.

[98] Se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales de forma simultánea o secuencial con uno o más ácidos nucleicos y composiciones antisentido o inhibidores descritos. La administración secuencial incluye la administración antes o después de uno o más ácidos nucleicos o composiciones antisentido o inhibidores descritos. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar en la misma composición que uno o más ácidos nucleicos inhibidores o antisentido descritos. En otras modalidades, puede haber un intervalo de tiempo entre la administración del agente terapéutico adicional y uno o más ácidos nucleicos inhibidores o antisentido descritos. En algunas modalidades, la administración de un agente terapéutico adicional con uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores descritos puede permitir dosis más bajas de los otros agentes terapéuticos y/o la administración a intervalos menos frecuentes. Cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos, el o los ácidos nucleicos antisentido o inhibidores de la descripción y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando cada uno se usa solo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la descripción incluyen aquellas que contengan uno o más ingredientes activos diferentes, además de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores de la descripción. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores de la descripción no solamente con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. Por ejemplo, el compuesto de la descripción se puede combinar con una variedad de medicamentos para tratar enfermedades neurológicas. El oligonucleótido antisentido puede estar unido covalentemente a otro oligonucleótido, tal como uno con un objetivo distinto de SYF2. El oligonucleótido antisentido puede estar unido covalentemente a un anticuerpo.

[99] El o los ácidos nucleicos antisentido o inhibidores descritos se pueden combinar con los siguientes, de modo no taxativo, fármacos anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, benzodiazepinas, descongestionantes, relajantes musculares, analgésicos y/o estimulantes. Los tipos adicionales de terapia y tratamiento incluyen, de modo no taxativo, dispositivos de comunicación digital, sondas de alimentación, ventilación mecánica, apoyo nutricional, estimulación cerebral profunda, terapia ocupacional, fisioterapia y/o terapia del

habla.

[100] Las composiciones descritas se pueden incorporar en una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto (tal como un paciente, que puede ser humano o no humano). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un portador (por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable). Se puede utilizar cualquier portador adecuado dentro del contexto de la descripción, y dichos portadores son conocidos en la técnica. La elección del portador estará determinada, en parte, por el uso particular de la composición (por ejemplo, administración a un animal) y el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de la presente invención.

[101] Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz del oligonucleótido antisentido. Un experto en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición y esta puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de la composición para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores de la descripción sea superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una “cantidad profilácticamente eficaz” hace referencia a una cantidad eficaz, con las dosificaciones y durante los plazos necesarios para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que se utiliza una dosis profiláctica en los sujetos antes o en una etapa temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

[102] Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, significa una carga, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación sólido, semisólido o líquido, no tóxico e inerte de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, de modo no taxativo, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, de modo no taxativo, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y derivados de esta, tales como, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como, de modo no

taxativo, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como, de modo no taxativo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como, de modo no taxativo, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como, de modo no taxativo, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como, de modo no taxativo, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también haber presentes agentes de liberación, agentes de recubrimiento, conservantes y antioxidantes en la composición, según el criterio del formulador.

[103] La vía por la cual se administran uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores descritos y la forma de la composición dictarán el tipo de portador que se utilizará.

[104] Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden administrarse de varias maneras en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en función del área a tratar. La administración puede ser parenteral, incluida la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal, intracerebroventricular o intraventricular. En una modalidad, el ácido nucleico antisentido o inhibidor se administra por vía intravenosa, intraperitoneal, o como inyección en bolo o se administra directamente en el órgano objetivo. En otra modalidad, el ácido nucleico antisentido o inhibidor se administra por vía intratecal o intracerebroventricular como una inyección en bolo.

[105] Los portadores para administración sistémica normalmente incluyen al menos uno de solventes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, conservantes, deslizantes, solventes, agentes de suspensión, agentes humectantes, tensioactivos, combinaciones de ellos y otros. Todos los portadores son opcionales en las composiciones.

[106] Los diluyentes adecuados incluyen azúcares, tales como glucosa, lactosa, dextrosa y sacarosa; dioles, tales como propilenglicol; carbonato de calcio; carbonato de sodio; alcoholes de azúcar, tales como glicerina; manitol; y sorbitol.

[107] Los lubricantes adecuados incluyen sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y sales de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes líquidos, tales como polietilenglicol

y aceites vegetales, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de theobroma. La cantidad de lubricante en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 5 a alrededor de 10 %.

[108] Los aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona; silicato de aluminio y magnesio; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. La cantidad de aglutinante en una composición sistémica es típicamente de alrededor de 5 a alrededor de 50 %.

[109] Los desintegrantes adecuados incluyen agar, ácido algínico y su sal sódica, mezclas efervescentes, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, glicolato sódico de almidón, arcillas y resinas de intercambio iónico. La cantidad de desintegrante en una composición sistémica es típicamente de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 %.

[110] Los colorantes adecuados incluyen un colorante tal como un tinte FD&C. Cuando se usa, la cantidad de colorante en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0,005 a alrededor de 0,1 %.

[111] Los sabores adecuados incluyen sabores de mentol, menta y frutas. La cantidad de sabores, cuando se usa, en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0,1 a alrededor de 1,0 %.

[112] Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E. La cantidad de antioxidante en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 %.

[113] Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metilparabeno y benzoato de sodio. La cantidad de conservante en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 %.

[114] Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio. La cantidad de deslizante en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 1 a alrededor de 5 %.

[115] Los solventes adecuados incluyen agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes tales como etanol y soluciones amortiguadoras de fosfato. La cantidad de solvente en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0 a alrededor de 100 %.

[116] Los agentes de suspensión adecuados incluyen AVICEL RC-591 (de FMC

Corporation de Filadelfia, PA) y alginato de sodio. La cantidad de agentes de suspensión en una composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 1 a alrededor de 8 %.

[117] Los tensioactivos adecuados incluyen lecitina, polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio, y TWEENS de Atlas Powder Company de Wilmington, Delaware. Los tensioactivos adecuados incluyen los descritos en C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15.^a Ed. 1975, pp. 335-337; y McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, edición norteamericana, pp. 236-239. La cantidad de tensioactivo en la composición sistémica o tópica es típicamente de alrededor de 0,1 % a alrededor de 5 %.

[118] Las composiciones y formulaciones para administración parenteral, intratecal, intracerebroventricular o intraventricular pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener amortiguadores, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, de modo no taxativo, potenciadores de la penetración, compuestos portadores y otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se puede utilizar un catéter intratecal de líquido cefalorraquídeo (LCR) para administrar formulaciones antisentido de la descripción. El catéter se puede insertar en las vértebras L3 o L4. La punta distal del catéter se extiende dentro del espacio intratecal hasta aproximadamente las vértebras LI. Los oligonucleótidos antisentido se disuelven en solución salina, se esterilizan mediante filtración y se administran a 0,33 ml/min en un volumen de 1,0 ml seguido de un lavado con 0,5 ml de agua estéril. El tiempo total de infusión es de 4,5 min.

[119] Las composiciones para administración parenteral normalmente incluyen de 0,1 % a 10 % de activos y de 90 % a 99,9 % de un portador que incluye un diluyente y un solvente.

[120] La cantidad del vehículo empleado junto con un compuesto descrito es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de composición para administración por dosis unitaria del medicamento. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los métodos de la presente invención se describen en las siguientes referencias: Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et ál., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2.^a Ed., (1976).

[121] Las pruebas in vivo de ácidos nucleicos inhibidores o antisentido candidatos se pueden realizar por medios conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, el o los

ácidos nucleicos antisentido o inhibidores candidatos se puede administrar a un mamífero, tal como un ratón o un conejo. Al mamífero se le puede administrar, por cualquier vía que se considere apropiada, una dosis de un ácido nucleico antisentido o inhibidor candidato. Luego se pueden usar métodos y criterios convencionales para monitorear animales en busca de

5 signos de reducción o mejora de la actividad de las neuronas motoras y/o expresión o actividad del gen o proteína SYF2, respectivamente. Si es necesario, los resultados obtenidos en presencia de los ácidos nucleicos antisentido o inhibidores candidatos se pueden comparar con los resultados en animales de control que no se trataron con los ácidos nucleicos antisentido o inhibidores candidatos. Los estudios de dosificación se pueden realizar en, o

10 junto con, los métodos descritos en la presente para identificar uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores capaces de tratar una enfermedad neurológica y/o cualquier prueba de seguimiento de ácidos nucleicos antisentido o inhibidores candidatos in vivo. Un experto en la técnica de la medicina puede determinar la dosis apropiada de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores. La dosis puede determinarse al monitorear al sujeto para detectar

15 signos de inhibición o mejora de la enfermedad. La dosis se puede aumentar o disminuir para obtener la frecuencia de tratamiento deseada. La toxicidad y eficacia de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, al determinar la dosis letal para el 50 % de la población (LD50) y la dosis terapéuticamente

20 eficaz para el 50 % de la población (ED50). La relación de dosis LD50/ED50 es el índice terapéutico e indica la relación entre los efectos tóxicos y terapéuticos. Se puede diseñar un sistema de administración para ayudar a prevenir efectos secundarios tóxicos, al administrar uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores a objetivos específicos, por ejemplo, administrados específicamente a neuronas motoras o del sistema nervioso central. La dosis

25 óptima de uno o más ácidos nucleicos antisentido o inhibidores puede determinarse basándose en resultados de electrofisiología clínica o electromiografía para analizar la excitabilidad en nervios periféricos, por ejemplo.

[122] La dosis para uso en seres humanos puede determinarse al evaluar los datos obtenidos de estudios en animales y ensayos de cultivos celulares. La dosis preferida tendrá

30 poca o ninguna toxicidad e incluirá la ED50. La dosis puede variar según la forma farmacéutica y la vía de administración. Para cualquier ácido nucleico antisentido o inhibidor

utilizado en los métodos descritos en la presente, la dosis puede estimarse inicialmente en cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales que incluya la concentración del compuesto de prueba que alcance la mitad de la inhibición máxima de los síntomas (LD50) según se determina en cultivo celular. Esta información obtenida de cultivos celulares y modelos animales puede usarse para determinar con mayor precisión dosis útiles en seres humanos.

[123] En otra modalidad, un oligonucleótido antisentido de la presente invención se expresa a partir de un transgén, por ejemplo, como una transcripción de ARN antisentido. Se puede administrar un transgén a un sujeto en una construcción de expresión de ADN que está diseñada para expresar una transcripción de ARN antisentido en un sujeto. Un constructo de expresión de ADN puede administrarse directamente o utilizando un vector viral (por ejemplo, un vector AAV recombinante (rAAV)) u otro vector adecuado. Los vectores virales que se han utilizado para protocolos de terapia génica incluyen, entre otros, retrovirus, otros virus de ARN como el virus de la polio o el virus Sindbis, adenovirus, virus adenoasociados (AAV), virus del herpes, SV 40, vaccinia, lentivirus y otros virus de ADN.

[124] La presente invención tiene múltiples aspectos, ilustrados por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

[125] Los ASO son una opción terapéutica atractiva para las enfermedades neurodegenerativas debido a su facilidad de administración al sistema nervioso central y su exposición relativamente baja a la periferia. Estas propiedades maximizan la interacción con el objetivo en el sistema nervioso central y minimizan la interacción con el objetivo no deseado o los efectos fuera del objetivo en la periferia.

[126] La divulgación proporciona nuevas secuencias de oligonucleótidos antisentido (ASO) dirigidas al gen SYF2 que pueden suprimir la expresión de SYF2 en células humanas. Los ASO SYF2 también pueden rescatar la supervivencia de las neuronas motoras derivadas de pacientes con ELA esporádica, al mismo tiempo que rescatan la deslocalización de TDP-43, la neurodegeneración y la pérdida de NMJ y dan como resultado una función motora mejorada.

[127] Para identificar secuencias de ASO que suprimen la expresión de SYF2 en células humanas, se diseñaron los ASO (ver Tabla 2) y se sintetizan como gapmers MOE, los que

contienen modificaciones de azúcar y enlace que aumentan la resistencia a las nucleasas y la temperatura de fusión, mientras mantienen la capacidad de ser utilizados como sustrato de la ARNasa H. Como control, se utilizó ASO NC y los valores se normalizaron hasta GapdH.

[128] La divulgación proporciona los ASO que suprimen la expresión de SYF2 en células humanas. Estos ASO son capaces de prevenir la neurodegeneración en pacientes con ELA y FTD.

Ejemplo 1

Prueba de ASO SYF2 humano en células HeLa (ASO 1-121)

[129] Se evaluaron oligonucleótidos antisentido para SYF2 humano, que se dirigen a secuencias en regiones genómicas, incluidas regiones no traducidas (UTR) y regiones intrónicas y exónicas, en células HeLa. La transfección se llevó a cabo utilizando 25 nM de oligonucleótido antisentido con química gapmer 2'-MOE (Figuras 1-3) o química gapmer 2'-Ome (Figura 4) suministrado por Lipofectamine™ 2000 (disponible en Thermo Fisher Scientific, Inc., de Waltham, MA, EE. UU.). La recolección de células se realizó 72 horas después de la transfección. Se probó un ASO de control negativo (NC) como control.

[130] Se realizó un análisis qRT-PCR de los niveles de SYF2 humano en células HeLa tratadas con ASO-1 a ASO-121. Los niveles de ARNm se determinaron mediante el método ddCT, con GAPDH humano como gen de referencia y el control negativo ASO (ASO NC) con una secuencia desordenada como grupo de referencia. Los niveles de ARNm de SYF2 en todas las condiciones de prueba se compararon con las células tratadas con ASO NC utilizando ANOVA unidireccional. Los resultados se muestran en la Figura 1 (ASO-1 a ASO-50), Figura 2 (ASO-51 a ASO-74), Figura 3 (ASO-75-100) y Figura 4 (ASO-101 a ASO-121). Los valores p se indican de la siguiente manera: **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ y * $p < 0,05$.

Ejemplo 2

Selección de ASO SYF2 en Ngn2-iN

[131] Las secuencias seleccionadas (ASO-19, ASO-24, ASO-25, ASO-32, ASO-35, ASO-42, ASO-43, ASO-63, ASO-69, ASO-70, ASO-80, ASO-86 y ASO-120 correspondientes a las SEQ ID NO: 633, 638, 639, 646, 649, 656, 657, 677, 683, 684, 694, 700 y 734), que se

identificaron en función de su potencia para reducir los niveles de ARNm de SYF2 y su conservación en primates no humanos (NHP), se validaron en neuronas corticales derivadas de iPSC humanas (neuronas inducidas por Ngn2, Ngn2-iN). La administración gimnótica se llevó a cabo utilizando 10 uM de oligonucleótido antisentido. La recolección de células se produjo después de 7 días de gimnosis.

[132] Se llevó a cabo un análisis qRT-PCR de los niveles de SYF2 humano en los Ngn2-iN tratados con los ASO. Los niveles de ARNm se determinaron mediante el método ddCT, con HPRT humano como gen de referencia y el control negativo ASO (ASO NC) con una secuencia desordenada como grupo de referencia. Los niveles de ARNm de SYF2 en todas las condiciones de prueba se compararon con las células tratadas con ASO NC utilizando ANOVA unidireccional. Los resultados se muestran en la Figura 5. Los valores P se indican de la siguiente manera: **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ y * $p < 0,05$.

Ejemplo 3

Prueba de ASO SYF2 humano en Ngn2-iN (ASO 122-219)

[133] Se desarrolló un comando que examinó sistemáticamente toda la secuencia del gen objetivo, identificando 20 secuencias de nucleótidos que cumplieran ciertos criterios de diseño, incluida la predicción fuera del objetivo y la evaluación de la conservación de la secuencia en primates no humanos.

[134] Se sintetizaron y se evaluaron 98 secuencias en Ngn2-iN, seleccionadas por tener el menor número de fuera de objetivos previstos y por conservarse en primates no humanos. La administración gimnótica se llevó a cabo utilizando 10 uM de oligonucleótido antisentido. La recolección de células se produjo después de 7 días de gimnosis.

[135] Se llevó a cabo un análisis qRT-PCR de los niveles de SYF2 humano en los Ngn2-iN tratados con los ASO. Los niveles de ARNm se determinaron mediante el método ddCT, con HPRT humano como gen de referencia y el control negativo ASO (ASO NC) con una secuencia desordenada como grupo de referencia. Los niveles de ARNm de SYF2 en todas las condiciones de prueba se compararon con las células tratadas con ASO NC utilizando ANOVA unidireccional. Los resultados se muestran en la Figura 6. Los valores P se indican de la siguiente manera: **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ y * $p < 0,05$. ASO-122, ASO-123, ASO-125, ASO-135, ASO-136, ASO-150, ASO-159, ASO-160, ASO-165, ASO-171,

ASO-185, ASO-189, ASO-191, ASO-196, ASO-197, ASO-198, ASO-199, ASO-201 y ASO-211 (correspondientes a las SEQ ID NO: 736, 737, 739, 749, 750, 764, 773, 774, 779, 785, 799, 803, 805, 810, 811, 812, 813, 815 y 825) redujeron significativamente los niveles de expresión de SYF2.

5

[136] La descripción y las figuras anteriores deben considerarse únicamente ilustrativas de los principios de la invención. La invención no pretende estar limitada por la modalidad preferida y puede implementarse de diversas maneras que resultarán claras para un experto en la técnica. A los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente numerosas aplicaciones de la invención. Por lo tanto, no se desea limitar la invención a los ejemplos específicos descritos o a la construcción y operación exactas mostradas y descritas. Más bien, se puede recurrir a todas las modificaciones y equivalentes adecuados que entren dentro del alcance de la invención. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan mediante referencia.

10