

Agentes de ARNi para inhibir la expresión del factor B del complemento (CFB), composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[1] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con N.º de Serie 63/491,505, presentada el 21 de marzo de 2023 y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con N.º de Serie 63/566,013, presentada el 15 de marzo de 2024, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[2] La presente descripción se refiere a agentes de interferencia de ARN (ARNi), *por ejemplo*, agentes de ARNi bicatenarios tales como ARN de interferencia pequeño modificado químicamente (ARNip), para la inhibición de la expresión génica del Factor B del Complemento (CFB), composiciones farmacéuticas que incluyen agentes de ARNi CFB y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con CFB.

LISTADO DE SECUENCIAS

[3] Esta solicitud contiene un Listado de Secuencias (de conformidad con la Norma ST26), que se ha enviado en formato xml y se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. El archivo de listado de secuencias xml se llama 30719-WO_SeqListing.xml, se creó el 18 de marzo de 2024 y tiene un tamaño de 5066 kb.

ANTECEDENTES

[4] La cascada del complemento es una parte crucial del sistema inmunitario innato, proporcionando la primera línea de defensa contra las infecciones y orquestando la eliminación de células apoptóticas y desechos marcándolos para su eliminación. (Defendi et al., *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020, 58(2):229-51). Sin embargo, la activación desregulada del sistema del complemento puede conducir a la progresión de ciertas enfermedades renales, ya sea desempeñando un papel directamente patógeno o amplificando o exacerbando el impacto inflamatorio y dañino de los desencadenantes de enfermedades no relacionadas con el complemento. (Schroder-Braunstein et al., *Mol Immunol.* 2019,114:299-311).

[5] El sistema del complemento se puede activar a través de tres vías distintas: la vía alternativa, la vía clásica y la vía de las lectinas. Cada una de las tres vías de actividad del complemento tiene funciones fisiológicas importantes y puede desempeñar un papel en la

patogénesis de diversas enfermedades. La activación del sistema del complemento finalmente converge en la formación del Complejo de Ataque de Membrana (MAC), la unidad citotóxica del sistema, mientras que los fragmentos de proteínas del complemento producidos durante su activación pueden servir como opsoninas o quimioatrayentes proinflamatorios. Una descripción general del sistema del complemento se describe en Garred et al., *Pharmacol. Rev.* 2021, 73: 792-827(véase, por ejemplo, Figura 1 en el mismo).

[6] El factor B del complemento (CFB) es un componente central de la vía alternativa del sistema del complemento. Se ha identificado previamente como un objetivo terapéutico potencial para enfermedades asociadas con la desregulación del complemento que involucra la vía alternativa, como la nefropatía por IgA (IgAN), la glomerulopatía C3 (C3G), la glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por el complejo inmune (IC-MPGN), la nefritis lúpica (LN), la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti-GBM), la lesión por isquemia-reperfusión y el rechazo mediado por células T (TCMR) en el trasplante renal, la vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluida la AMD temprana y/o intermedia, la atrofia geográfica (GA), el glaucoma, la distrofia retiniana de panal de Doyne, la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la preeclampsia, la artritis reumatoide (RA) y/u otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., *Immunobiology* 2016, 221:733-739; Casiraghi et al., *Am. J. Transplantation* 2017, 17:2312-2325; Wong & Kavanaugh, *Seminars in Immunopathology* 2018, 40:49-64; Holers & Banda, *Frontiers in Immunology* 2018, 9:1057 Poppelaars & Thurman, *Molecular Immunology*, 2020, 188:175-187, Crowley et al., *Human Molecular Genetics*, 2023, 32(2):204-217; Blakey et al., *Int'l J. Women's Cardiovascular Health* 2023, 32:43-49; Hoppe & Gregory-Ksander *Int'l J. Med. Sci.* 2024, 25:2307). Sin embargo, a pesar del considerable interés en desarrollar terapias dirigidas al complemento para el tratamiento de una o más de estas afecciones, sigue habiendo una importante necesidad médica no satisfecha.

[7] Por ejemplo, el manejo actual de IgAN y C3G se limita a la atención de apoyo (incluida la modificación del estilo de vida y los medicamentos renoprotectores dirigidos al sistema renina-angiotensina) y los agentes inmunosupresores de acción amplia (incluidos los corticosteroides y el micofenolato mofetilo), que tienen limitaciones significativas debido a su falta de especificidad para el proceso de la enfermedad subyacente y/o el perfil de efectos secundarios desfavorables con el uso a largo plazo (Gleeson & O'Shaughnessy, *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38: 2464-2473). No se han aprobado terapias dirigidas al complemento para

IgAN o C3G a pesar del amplio reconocimiento del papel de la desregulación del complemento en su fisiopatología. En la HPN, los agentes dirigidos a la vía alternativa del complemento han demostrado mejores resultados clínicos en comparación con las terapias existentes de acción más amplia, lo que lleva a su aprobación y destaca la ventaja potencial de las terapias que se dirigen con mayor precisión a la fisiopatología de la enfermedad y la desregulación del complemento específicamente (Hillmen et al., *NEJM* 2021, 384: 1028-37; Peffault de Latour et al., *NEJM* 2022, 390:994-1008).

[8] Si bien los inhibidores del complemento que se dirigen a la vía alternativa se están desarrollando como posibles agentes terapéuticos para algunas enfermedades mediadas por el complemento, existen limitaciones y desafíos significativos con su desarrollo. Por ejemplo, los agentes que inhiben ampliamente la cascada del complemento pueden aumentar en gran medida el riesgo de infecciones y otros eventos adversos. Para las enfermedades en las que se ha implicado específicamente la desregulación de la vía alternativa, sería mucho más preferible dirigirse selectivamente a esta vía, dejando intactas las vías clásicas y de las lectinas. Entre los inhibidores de CFB actualmente en desarrollo, los problemas de administración y adherencia también son una preocupación. Algunos inhibidores de CFB son moléculas grandes, como los anticuerpos monoclonales, que generalmente requieren administración intravenosa y tienen una penetración tisular limitada. Alternativamente, hay ciertos inhibidores de CFB de molécula pequeña administrados por vía oral en desarrollo que simplifican la administración, pero requieren una administración frecuente, hasta dos veces al día (BID), lo que puede aumentar la carga de medicación para los pacientes y predisponer a efectos de rebote cuando se omiten las dosis.

[9] Además, dirigirse específicamente a CFB ofrece una ventaja potencial sobre dirigirse a otros componentes del complemento debido a su papel central en la activación del complemento y la asociación bien caracterizada con la susceptibilidad a la enfermedad. La inhibición dirigida de CFB puede dejar intactas otras vías del sistema del complemento y reducir la susceptibilidad del paciente a las infecciones causadas por la inhibición de las vías clásica y lética. Un enfoque que utiliza el mecanismo de ARNi para dirigirse a CFB también ofrece ventajas potenciales con respecto a la simplicidad de la administración a través de la dosificación subcutánea en ruta y poco frecuente. Si bien varias publicaciones han propuesto ARNi u otras moléculas de oligonucleótidos para dirigirse a CFB, ninguna de las moléculas inhibidoras descritas anteriormente ha mostrado la combinación necesaria de silenciamiento génico suficiente, un perfil de seguridad adecuado y la estabilidad y actividad inhibidora

prolongada para requerir la administración frecuente para resolver cualquier problema de adherencia para ciertos pacientes que tienen problemas con cualquier terapia existente o candidatos terapéuticos conocidos.

RESUMEN

[10] Existe la necesidad de nuevos agentes de interferencia de ARN (ARNi) (denominados agentes de ARNi, desencadenantes de ARNi o desencadenantes), *por ejemplo*, agentes de ARNi bicatenarios, que sean capaces de inhibir selectiva y eficientemente la expresión génica de CFB. Además, existe la necesidad de composiciones de agentes de ARNi específicos de CFB novedosos para su uso como un agente terapéutico o medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la desregulación de la vía alternativa del complemento, que incluyen como ejemplos no limitantes: Nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (C3G), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por el complejo inmunitario (IC-MPGN), nefritis lúpica (LN), enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti-GBM), lesión por reperfusión isquémica y rechazo mediado por células T (TCMR) en el trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluida AMD temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (GA), glaucoma, distrofia retiniana de panal de Doyne, hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH), síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), preeclampsia, artritis reumatoide (RA) y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong & Kavanaugh 2018, Holers & Banda 2018, Poppela & Thurman, 2020 Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Greg & Hopanders 2069).

[11] Las secuencias de nucleótidos y las modificaciones químicas de los agentes de iARN de CFB descritos en la presente difieren de las descritas previamente o conocidas en la técnica. Los agentes de iARN de CFB descritos en la presente proporcionan una inhibición altamente específica, potente y eficiente *in vivo* de la expresión de un gen de CFB.

[12] En algunas formas de realización, la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4Bo Tabla 5C, y donde la cadena sentido tiene una región de al menos 85% de complementariedad sobre los 15 nucleótidos contiguos a la cadena antisentido.

[13] En algunas formas de realización, en al menos un nucleótido del agente de iARN incluye un enlace internucleósido modificado.

[14] En algunas formas de realización, los nucleótidos modificados de los agentes de iARN de CFB descritos en la presente se seleccionan del grupo que consiste en: 2'-O-metil nucleótido, 2'-fluoro nucleótido, 2' -desoxinucleótido, 2',3'-seco nucleótido análogo, nucleótido bloqueado, 2'-F-arabino nucleótido, 2'-metoxietil nucleótido, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, 2'-O-metil nucleótido invertido, 2' -desoxinucleótido invertido, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, nucleótido que contiene morfolina (tal como reemplazar el anillo de ribosa con un anillo de metilenemorfolina), nucleótido que contiene fosfonato de vinilo, nucleótido que contiene fosfonato de ciclopropilo y 3 '-O- metilo nucleótido.

[15] En otras formas de realización, todos o sustancialmente todos los nucleótidos modificados de los agentes de iARN descritos en la presente son 2'-O-metil nucleótidos, 2'-fluoro nucleótidos o combinaciones de estos.

[16] En algunas formas de realización, la cadena antisentido consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido modificadas de la Tabla 3.

[17] En algunas formas de realización, la cadena sentido consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido modificadas de Tabla 4A o Tabla 4B.

[18] En algunas formas de realización, la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas de la Tabla 3 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas de Tabla 4A o Tabla 4B.

[19] Los agentes de iARN descritos en la presente están unidos a un ligando de direccionamiento que comprende N-acetil-galactosamina. En formas de realización adicionales, el ligando de direccionamiento está unido a la cadena sentido. En algunas formas de realización, el ligando de direccionamiento está unido al extremo terminal 5' de la cadena sentido.

[20] En algunas formas de realización, la cadena sentido tiene entre 15 y 30 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido tiene entre 18 y 30 nucleótidos de longitud. En otras formas de realización, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada una entre 19 y 27 nucleótidos de longitud. En otras formas de realización, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada una entre 21 y 24 nucleótidos de longitud. En aun otras formas de

realización, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada una 21 nucleótidos de longitud.

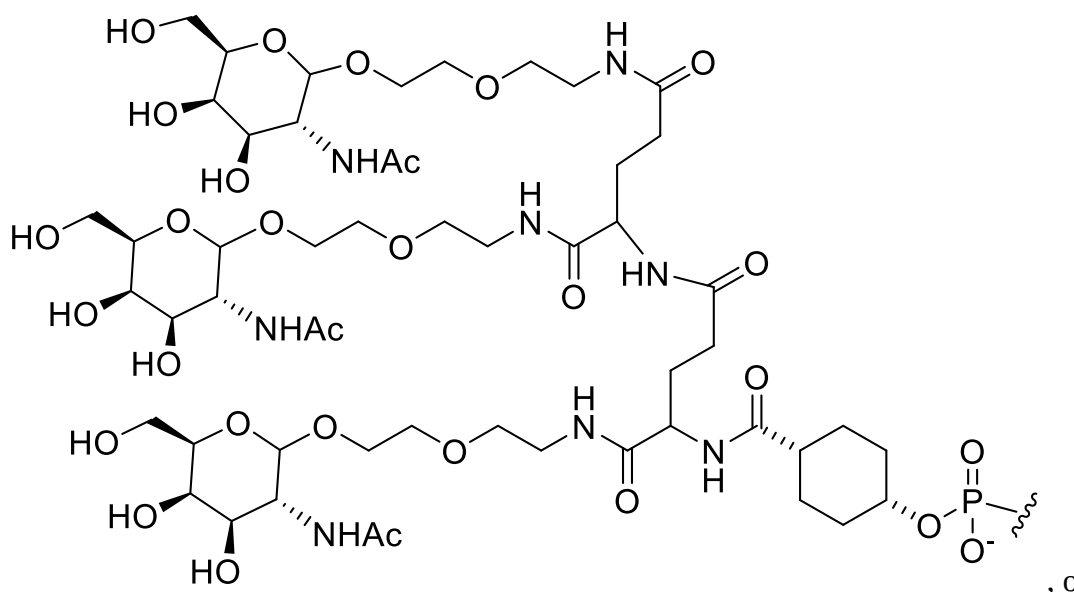
[21] En algunas formas de realización, los agentes de ARNi tienen dos extremos romos.

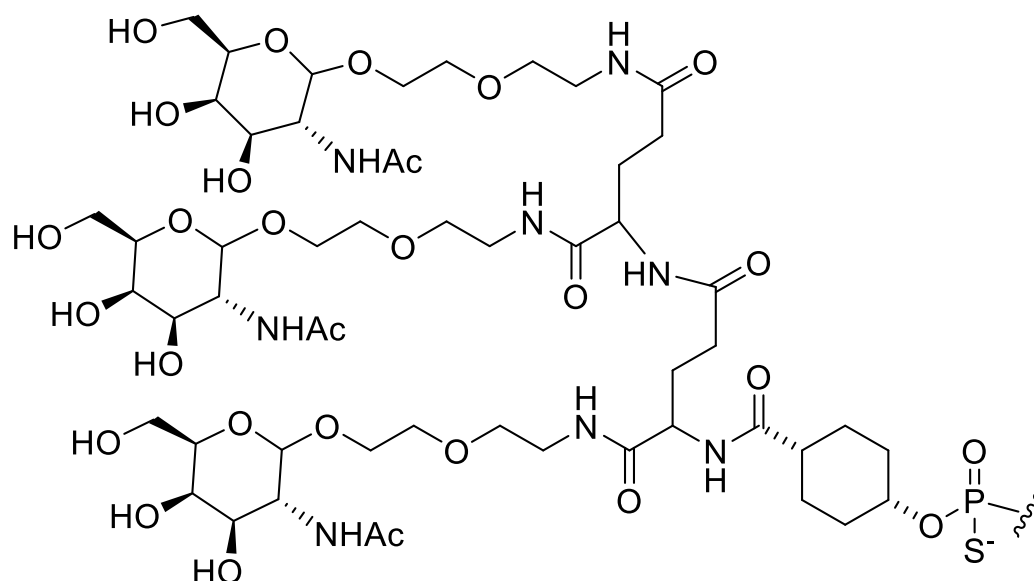
[22] En algunas formas de realización, la cadena sentido comprende una o dos tapas terminales. En otras formas de realización, la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.

[23] En algunas formas de realización, los agentes de iARN comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una secuencia dúplex de las estructuras dúplex que se muestran en la Tabla 5C.

[24] En algunas formas de realización, la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' de la secuencia de nucleótidos, en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos o en ambos.

[25] En formas de realización adicionales, el ligando de direccionamiento comprende:





En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);
 UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246).

[26] En algunas formas de realización, a agente de ARNi de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);

UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246);

en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

[27] En algunas formas de realización, a CFB RNAi agent descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);
 UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246);

en donde la secuencia de nucleótidos se encuentra en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

[28] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);

UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);
 UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246);

en donde el agente de ARNi de CFB incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; y en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[29] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);
 UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246);

en donde el agente de ARNi de CFB incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos

modificados; y en donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3'y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está unido covalentemente al extremo terminal 5', en donde el ligando de direccionamiento incluye un compuesto que tiene afinidad por el receptor de asialoglucoproteína, preferentemente en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina..

[30] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1275);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC (SEQ ID NO:1283);
 UAAGUACUCAGACACUACAGC (SEQ ID NO:1332);
 UAAGUACUCAGACACCAUAGC (SEQ ID NO:1333);
 UAAGUACUCAGACACCACAGC (SEQ ID NO:1326);
 UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (SEQ ID NO:1310);
 AAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:359);
 UAGAAAACCCAAAUCCUCA (SEQ ID NO:474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (SEQ ID NO:367);
 UAAGUACUCAGACACCAUA (SEQ ID NO:361);
 UAAGUACUCAGACACCACA (SEQ ID NO:360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (SEQ ID NO:246);

en donde el agente de ARNi de CFB incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y en donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3'y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está unido covalentemente al extremo terminal 5', en donde el ligando de direccionamiento incluye un compuesto que tiene afinidad por el receptor de asialoglucoproteína, preferentemente en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina; y en donde la secuencia de cadena antisentido respectiva se encuentra en las posiciones 1-21 de la cadena antisentido.

[31] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena

sentido consisten en, consisten esencialmente en o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC	(SEQ	ID	NO:1275)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	(SEQ ID NO:1355);			
UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	(SEQ	ID	NO:1283)	y
GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	(SEQ ID NO:1363);			
UAAGUACUCAGACACUACAGC	(SEQ	ID	NO:1332)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	(SEQ ID NO:1406);			
UAAGUACUCAGACACCAUAGC	(SEQ	ID	NO:1333)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	(SEQ ID NO:1406);			
UAAGUACUCAGACACCACAGC	(SEQ	ID	NO:1326)	y
GCUGUGGUGUUUGAGUACUUA	(SEQ ID NO:1409);			
UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	(SEQ	ID	NO:1310)	y
GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	(SEQ ID NO:1390);			
AAAGUACUCAGACACCACA	(SEQ	ID	NO:359)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUU	(SEQ ID NO:1410);			
UAGAAAACCCAAAUCCUCA	(SEQ	ID	NO:474)	y
UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	(SEQ ID NO:1408);			
UAAGUACUCAGACACUACA	(SEQ	ID	NO:367)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUA	(SEQ ID NO:779);			
UAAGUACUCAGACACCAUA	(SEQ	ID	NO:361)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUA	(SEQ ID NO:779); o			
UAAGUACUCAGACACCACA	(SEQ	ID	NO:360)	y
UGUGGUGUUUGAGUACUUA	(SEQ ID NO: 1439)			
UCAAUGACAGUAAUUGGGU	(SEQ	ID	NO:246)	y
ACCCAAUUACUGUCAUUGA	(SEQ ID NO:665);			

en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[32] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena sentido consisten en, consisten esencialmente en o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

AAAGUACUCAGACACCACAGC	(SEQ	ID	NO:1275)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU (SEQ ID NO:1355);				
UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	(SEQ	ID	NO:1283)	y
GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA (SEQ ID NO:1363);				
UAAGUACUCAGACACUACAGC	(SEQ	ID	NO:1332)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA (SEQ ID NO:1406);				
UAAGUACUCAGACACCAUAGC	(SEQ	ID	NO:1333)	y
GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA (SEQ ID NO:1406);				
UAAGUACUCAGACACCACAGC	(SEQ	ID	NO:1326)	y
GCUGUGGUGUUUGAGUACUUA (SEQ ID NO:1409);				
UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	(SEQ	ID	NO:1310)	y
GGACCCAAUUACUGUCAUUGA (SEQ ID NO:1390);				
AAAGUACUCAGACACCACA	(SEQ	ID	NO:359)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUU (SEQ ID NO:1410);				
UAGAAAACCCAAAUCCUCA	(SEQ	ID	NO:474)	y
UGAGGAUUUGGGUUUUCUA (SEQ ID NO:1408);				
UAAGUACUCAGACACUACA	(SEQ	ID	NO:367)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUA (SEQ ID NO:779);				
UAAGUACUCAGACACCAUA	(SEQ	ID	NO:361)	y
UGUGGUGUCUGAGUACUUA (SEQ ID NO:779); o				
UAAGUACUCAGACACCACA	(SEQ	ID	NO:360)	y
UGUGGUGUUUGAGUACUUA (SEQ ID NO: 1439)				
UCAAUGACAGUAAUUGGGU	(SEQ	ID	NO:246)	y
ACCCAAUUACUGUCAUUGA (SEQ ID NO:665);				

en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y en donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está unido covalentemente al extremo terminal 5', en donde el ligando de direccionamiento incluye un compuesto con afinidad por el receptor de asialoglicoproteína, preferentemente en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.

[33] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una

secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913);
 usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc (SEQ ID NO:915);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994); o
 usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y en donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. Como entendería claramente el experto en la técnica, la inclusión de un enlace fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificadas descritas en la presente reemplaza el enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos.

[34] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913);
 usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc (SEQ ID NO:915);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994); o
 usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y en donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido; y en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[35] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una

secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913);
 usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc (SEQ ID NO:915);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994); o
 usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022);

en donde el agente de ARNi de CFB incluye además la cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados; en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y en donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3'y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está unido covalentemente al extremo terminal 5', en donde el ligando de direccionamiento incluye un compuesto con afinidad por el receptor de asialoglucoproteína, preferentemente en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.

[36] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983) y gcugugguGfUfCfugaguacuuu (SEQ ID NO:1176);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913) y gaugaggaUfUfUfggguuuucua (SEQ ID NO:1184);
 usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc (SEQ ID NO:915) y gaugaggaUfuUfGfgguuuucua (SEQ ID NO:1185);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013) y gcugugguGfUfCfugaguacuua (SEQ ID NO:1235);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014) y gcugugguGfUfCfugaguacuua (SEQ ID NO:1235);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994) y gcugugguGfUfUfugaguacuua (SEQ ID NO:1248); o

usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022) y ggacccAfaUfuAfcugucuuuga (SEQ ID NO:1251);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato; y en donde la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que tiene una afinidad por el receptor de asialoglicoproteína, preferentemente en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina, en donde el ligando de direccionamiento está opcionalmente unido en el extremo 5' de la cadena sentido.

[37] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB descrito en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende secuencias de nucleótidos modificadas que difieren en 0 o 1 nucleótidos de uno de los siguientes pares de secuencias (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983) y
(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb) (SEQ ID NO:1077);
usAfsagsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913) y
(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuucuas(invAb) (SEQ ID NO:1085);
usAfsagsAfaacccaAfaUfcCfucasc (SEQ ID NO:915) y
(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuucuas(invAb) (SEQ ID NO:1086);
usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013) y
(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1136);
usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014) y
(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1136);
usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994) y
(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1149); o
usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022) y
(NAG37)s(invAb)sggacccAfaUfuAfcugucuuugas(invAb) (SEQ ID NO:1152);

en donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; (NAG37)s representa el ligando tridentado dirigido a células hepatocíticas de N-acetil-galactosamina con la estructura química que se muestra en la Tabla 6; (invAb) representa un desoxirribonucleótido abásico invertido (véase también la Tabla 6), y s representa un enlace fosforotioato.

[38] También se describen en la presente composiciones que comprenden los agentes de iARN descritos, en donde las composiciones comprenden además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[39] Además, en la presente se proporcionan métodos para inhibir la expresión de un gen CFB en una célula hepatocitaria en un sujeto humano *in vivo*, los métodos comprenden introducir en el sujeto una cantidad eficaz de los agentes de iARN de CFB descritos o las composiciones descritas.

[40] En la presente se proporcionan además métodos para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con CFB, donde los métodos comprenden administrar a un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones descritas.

[41] En algunas formas de realización, la enfermedad es PNH, IgAN, C3G, AMD que incluye AMD temprana y/o intermedia, aHUS, GA, IC-MPGN, LN, anti-GBM, RA, distrofia retiniana de panal de Doyne y/u otras enfermedades renales mediadas por el complemento.

[42] En algunas formas de realización, los agentes de ARNi se administran a una dosis de alrededor de 0.05 mg/kg a alrededor de 6.0 mg/kg de peso corporal del sujeto humano. En algunas formas de realización, los agentes de iARN de CFB descritos en la presente se administran en una dosis fija de una sola inyección que contiene alrededor de 25 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 300 mg o alrededor de 400 mg de agente de iARN de CFB.

[43] También se proporcionan en la presente usos de los agentes de iARN descritos o las composiciones descritas, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la expresión génica de CFB.

[44] En la presente se proporcionan además usos de los agentes de iARN descritos o las composiciones descritas, para la preparación de composiciones farmacéuticas para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la expresión génica de CFB.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[45] **Fig. 1.** Gráfico que representa los niveles séricos relativos de proteína cCFB normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, ejemplo 12).

[46] **Fig. 2.** Gráfico que representa los resultados relativos del ensayo Wieslab® AP (vía alternativa) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 12).

[47] **Fig. 3.** Gráfico que representa los niveles séricos relativos de proteína cCFB normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[48] **Fig. 4.** Gráfico que representa los niveles séricos relativos de cBb normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[49] **Fig. 5.** Gráfico que representa los resultados del ensayo de hemólisis AP50 relativa (vía alternativa) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[50] **Fig. 6.** Gráfico que representa los resultados relativos del ensayo Wieslab® AP (vía alternativa) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[51] **Fig. 7.** Gráfico que representa los resultados del ensayo de hemólisis CH50 relativa (vía clásica) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[52] **Fig. 8.** Gráfico que representa los resultados relativos del ensayo Wieslab® CP (vía clásica) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones. (Véase, Ejemplo 13).

[53] **Fig. 9.** Gráfico que representa los niveles relativos de proteína cCFB en suero logrados con el agente de iARN de CFB normalizado a la predosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[54] **Fig. 10.** Gráfico que representa los niveles séricos relativos de cBb logrados con el agente de iARN de CFB AD13933 normalizado a la predosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[55] **Fig. 11.** Gráfico que representa los resultados del ensayo de hemólisis AP50 relativa (vía alternativa) logrados con el agente de iARN de CFB AD13933 normalizado antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[56] **Fig. 12.** Gráfico que representa los resultados del ensayo relativo Wieslab® AP (vía alternativa) logrados con el agente de iARN de CFB AD13933 normalizado a la predosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[57] **Fig. 13.** Gráfico que representa los resultados del ensayo de hemólisis CH50 relativa (vía clásica) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[58] **Fig. 14.** Gráfico que representa los resultados relativos del ensayo Wieslab® CP (vía clásica) normalizados antes de la dosis en monos cynomolgus. Las jeringas indican el momento de las inyecciones del agente de ARNi de CFB AD13933. (Véase, Ejemplo 16).

[59] **Fig. 15A-15D.** Representación de la estructura química del agente de iARN de CFB AD12096 con el ligando de direccionamiento (NAG37) unido al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 913/1085), mostrado como un ácido libre.

[60] **Fig. 16A-16D.** Representación de la estructura química del agente de iARN de CFB AD12096 con el ligando de direccionamiento (NAG37) unido al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 913/1085), que se muestra como una sal de sodio.

[61] **Fig. 17A-17D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13126 con el ligando de direccionamiento (NAG37) unido al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 983/1077), mostrado como un ácido libre.

[62] **Fig. 18A-18D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13126 con los ligandos de direccionamiento (NAG37) unidos al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 983/1077), que se muestra como una sal de sodio.

[63] **Fig. 19A-19D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13933 con el ligando de direccionamiento (NAG37) unido al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 1013/1136), mostrado como un ácido libre.

[64] **Fig. 20A-20D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13933 con los ligandos de direccionamiento (NAG37) unidos al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 1013/1136), que se muestra como una sal de sodio.

[65] **Fig. 21A-21D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13935 con el ligando de direccionamiento (NAG37) unido al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 994/1149), mostrado como un ácido libre.

[66] **Fig. 22A-22D.** Representación de la estructura química del agente de ARNi de CFB AD13935 con los ligandos de direccionamiento (NAG37) unidos al extremo 5' de la cadena sentido (SEQ ID NO: 994/1149), que se muestra como una sal de sodio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[67] Los agentes de iARN de CFB descritos, las composiciones de estos y los métodos de uso pueden entenderse más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada, que forma parte de esta descripción. Debe entenderse que la descripción no se limita a lo que se describe y/o muestra específicamente en la presente, y que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir formas de realización particulares solo a modo de ejemplo y no pretende ser limitante.

[68] Es de apreciar que ciertas características que son, para mayor claridad, descritas en el presente documento en el contexto de formas de realización separadas, también puede ser proporcionada en combinación en una sola forma de realización. Por el contrario, varias características de los métodos descritos que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación.

[69] *Definiciones*

[70] Tal como se usa en la presente, un "agente de iARN" significa una composición química de materia que contiene una molécula de oligonucleótido de ARN o similar a ARN (*por ejemplo*, ARN modificado químicamente) que es capaz de degradar o inhibir (*por ejemplo*, degrada o inhibe en condiciones apropiadas) la traducción de transcritos de ARN mensajero (ARNm) de un ARNm diana de una manera específica de secuencia. Tal como se usa en la presente, los agentes de iARN pueden operar a través del mecanismo de interferencia de ARN (es decir, inducir interferencia de ARN a través de la interacción con la maquinaria de la vía de interferencia de ARN (complejo de silenciamiento inducido por ARN o RISC) de células de mamífero), o mediante cualquier mecanismo o vía o mecanismos alternativos. Si bien se cree que los agentes de iARN, como se usa ese término en la presente, operan principalmente a través del mecanismo de interferencia de ARN, los agentes de iARN descritos no se unen ni se limitan a ninguna vía o mecanismo de acción particular. Los agentes de iARN descritos en la presente están compuestos por una cadena sentido y una cadena antisentido, e incluyen, de modo no taxativo: ARN interferentes cortos (o pequeños) (siARN), ARN bicatenarios (dsARN), microARN (miARN), ARN de horquilla corta (shARN) y sustratos dicer. La cadena antisentido de los agentes de iARN descritos en la presente es al menos parcialmente

complementaria al ARNm objetivo (ARNm, *es decir*, CFB). Los agentes de ARNi pueden incluir uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces no fosfodiéster.

[71] Tal como se usa en la presente, los términos "silenciar", "reducir", "inhibir", "regular negativamente" o "inactivar" cuando se refieren a la expresión de un gen dado, significan que la expresión del gen, medida por el nivel de ARN transcrito del gen o el nivel de polipéptido, proteína o subunidad de proteína traducida del ARNm en una célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto en el que se transcribe el gen, se reduce cuando la célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto se trata con los agentes de iARN descritos en la presente en comparación con una segunda célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto que no se ha tratado o no se ha tratado así.

[72] Tal como se usa en la presente, los términos "secuencia" y "secuencia de nucleótidos" significan una sucesión u orden de nucleobases o nucleótidos, descritos con una sucesión de letras usando nomenclatura estándar. Una molécula de ácido nucleico puede comprender nucleótidos no modificados y/o modificados. Una secuencia de nucleótidos puede comprender nucleótidos no modificados y/o modificados.

[73] Tal como se usa en la presente, una «base», «base de nucleótido» o «nucleobase» es un compuesto de pirimidina o purina heterocíclico que es un componente de un nucleótido e incluye las bases de purina primarias adenina y guanina, y las bases de pirimidina primarias citosina, timina y uracilo. Una nucleobase puede modificarse adicionalmente para incluir, de modo no taxativo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. (*Véase, por ejemplo*, Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). La síntesis de dichas nucleobases modificadas (que incluyen compuestos de fosforamidita que incluyen nucleobases modificadas) se conoce en la técnica.

[74] Tal como se usa en la presente, el término "nucleótido" tiene el mismo significado que se entiende comúnmente en la técnica. Por lo tanto, el término nucleótido, tal como se usa en la presente, se refiere a un glicósido que comprende un resto de azúcar, un resto de base y un grupo unido covalentemente (grupo de enlace), tal como un grupo de enlace internucleósido de fosfato o fosforotioato, y cubre tantos nucleótidos de origen natural, tales como ADN o ARN, como nucleótidos de origen no natural que comprenden restos de azúcar y/o bases modificados, que también se denominan análogos de nucleótidos en la presente. En la presente, un solo nucleótido puede denominarse monómero o unidad.

[75] Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "complementario", cuando se usa para describir una primera nucleobase o secuencia de

nucleótidos (por ejemplo, cadena sentido del agente de iARN o ARNm dirigido) en relación con una segunda nucleobase o secuencia de nucleótidos (por ejemplo, cadena antisentido del agente de iARN o un oligonucleótido antisentido monocatenario), significa la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse (formar enlaces de hidrógeno de pares de bases en condiciones fisiológicas de mamífero (o condiciones *in vivo* o *in vitro* adecuadas)) y formar una estructura dúplex o doble helicoidal en determinadas condiciones estándar con un oligonucleótido que incluye la segunda secuencia de nucleótidos. El experto en la técnica sería capaz de seleccionar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de hibridación. Las secuencias complementarias incluyen pares de bases de Watson-Crick o pares de bases que no son de Watson-Crick e incluyen nucleótidos naturales o modificados o miméticos de nucleótidos, al menos en la medida en que se cumplan los requisitos de hibridación anteriores. La identidad o complementariedad de la secuencia es independiente de la modificación. Por ejemplo, a y Af, como se definen en la presente, son complementarios a U (o T) e idénticos a A, a los efectos de determinar la identidad o complementariedad.

[76] Tal como se usa en la presente, «perfectamente complementario» o «completamente complementario» significa que en un par hibridado de moléculas de secuencia nucleobásica o nucleotídica, todas (100%) las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridarán con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender toda o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

[77] Tal como se usa en la presente, "parcialmente complementario" significa que en un par hibridado de moléculas de nucleobases o secuencias de nucleótidos, al menos 70%, pero no todas, de las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender toda o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

[78] Tal como se usa en la presente, "sustancialmente complementario" significa que en un par hibridado de moléculas de nucleobases o secuencias de nucleótidos, al menos el 85%, pero no todas, de las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender toda o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

[79] Tal como se usa en la presente, los términos «complementario», «completamente complementario», «parcialmente complementario» y «sustancialmente complementario» se usan con respecto a la coincidencia de nucleobases o nucleótidos entre la cadena sentido y la cadena antisentido de un agente de iARN, o entre la cadena antisentido de un agente de iARN y una secuencia de un ARNm de MUC5AC.

[80] Tal como se usa en la presente, el término "sustancialmente idéntico" o "identidad sustancial", tal como se aplica a una secuencia de ácido nucleico, significa que la secuencia de nucleótidos (o una porción de una secuencia de nucleótidos) tiene al menos alrededor de 85% de identidad de secuencia o más, por ejemplo, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% de identidad, en comparación con una secuencia de referencia. El porcentaje de identidad de secuencia se determina comparando dos secuencias alineadas óptimamente en una ventana de comparación. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en que se produce la base de ácido nucleico o residuo de aminoácido en ambas secuencias para generar el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes entre el número de posiciones en la ventana de comparación, y multiplicando el resultado por 100 para generar el porcentaje de identidad de secuencia. Las invenciones descritas en la presente abarcan secuencias de nucleótidos sustancialmente idénticas a las descritas en la presente.

[81] Como se usa en la presente, los términos "individuo", "paciente" y "sujeto", se usan indistintamente para referirse a un miembro de cualquier especie animal que incluye, de modo no taxativo, aves, humanos y otros primates, y otros mamíferos que incluyen mamíferos o modelos animales comercialmente relevantes tales como ratones, ratas, monos, ganado, cerdos, caballos, ovejas, gatos y perros. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

[82] Tal como se usan en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, significan los métodos o pasos tomados para proporcionar alivio o alivio de la cantidad, gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto. Tal como se usa en la presente, "tratar" y "tratamiento" pueden incluir la prevención, el manejo, el tratamiento profiláctico y/o la inhibición o reducción de la cantidad, gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto.

[83] Tal como se usa en la presente, la frase "introducir en una célula", cuando se refiere a un agente de iARN, significa administrar funcionalmente el agente de iARN en una célula. La frase "administración funcional" significa administrar el agente de iARN a la célula de una manera que permita que el agente de iARN tenga la actividad biológica esperada, por ejemplo, inhibición específica de secuencia de la expresión génica.

[84] A menos que se indique lo contrario, el uso del símbolo  como se usa en la presente significa que cualquier grupo o grupos pueden estar vinculados al mismo de acuerdo con el alcance de las invenciones descritas en la presente.

[85] Tal como se usa en la presente, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o, a veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

[86] Tal como se usa en la presente, a menos que se identifique específicamente en una estructura que tenga una conformación particular, para cada estructura en la que los centros asimétricos están presentes y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros u otras configuraciones estereoisoméricas, cada estructura descrita en la presente pretende representar todos los isómeros posibles, incluidas sus formas ópticamente puras y racémicas. Por ejemplo, las estructuras descritas en la presente pretenden cubrir mezclas de diastereómeros, así como estereoisómeros individuales.

[87] Tal como se usa en una reivindicación en la presente, la frase "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación. La frase transicional "que consiste esencialmente en", limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados, y "aquellos que no afecten materialmente las características básicas y novedosas" de la invención reivindicada.

[88] El experto en la técnica entenderá y apreciará fácilmente que los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden tener ciertos átomos (p. ej., átomos de, *p. ej.* N, O o S) en un estado protonado o desprotonado, dependiendo del entorno en el que se coloque el compuesto o composición. Por consiguiente, tal como se usa en la presente, las estructuras descritas en la presente contemplan que determinados grupos funcionales, tales como, por ejemplo, OH, SH o NH, pueden protonarse o desprotonarse. La descripción en la presente pretende cubrir los compuestos y composiciones descritos independientemente de su estado de protonación en función del entorno (tal como el pH), como entendería fácilmente el experto en la técnica. En consecuencia, también debe entenderse que los compuestos descritos en la presente con protones lábiles o átomos básicos representan formas de sal del compuesto

correspondiente. Los compuestos descritos en la presente pueden estar en forma de ácido libre, base libre o sal. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente están dentro del alcance de la invención.

[89] Tal como se usa en la presente, el término "unido" o "conjugado" cuando se refiere a la conexión entre dos compuestos o moléculas significa que dos compuestos o moléculas están unidos por un enlace covalente. A menos que se indique, los términos "unido" y "conjugado", tal como se usan en la presente, pueden hacer referencia a la conexión entre un primer compuesto y un segundo compuesto, ya sea con o sin átomos o grupos de átomos intermedios.

[90] Tal como se usa en la presente, el término "que incluye" se usa para significar en la presente, y se usa indistintamente con, la frase "que incluye, pero no se limita a". El término "o" se usa para significar, y se usa indistintamente con, el término "y/o" a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

[91] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Si bien se puede utilizar métodos o materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento para la implementación o evaluación de la presente invención, a continuación, se describen los métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad, En caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo definiciones, controlará. Además, los materiales, métodos y ejemplos descritos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

[92] Cuando se menciona explícitamente un valor, debe entenderse que los valores que son aproximadamente la misma cantidad o cantidad que el valor mencionado también están dentro del alcance de la descripción. Cuando se describe una combinación, cada sub combinación de los elementos de esa combinación también se describe específicamente y está dentro del alcance de la descripción. Por el contrario, cuando se describen individualmente diferentes elementos o grupos de elementos, también se describen combinaciones de los mismos. Cuando se describe que cualquier elemento de una descripción tiene una pluralidad de alternativas, también se describen ejemplos de esa descripción en los que cada alternativa se excluye individualmente o en cualquier combinación con las otras alternativas; más de un elemento de una descripción puede tener tales exclusiones, y todas las combinaciones de elementos que tienen tales exclusiones se describen en la presente.

[93] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

Agentes de ARNi

[94] En la presente se describen agentes de iARN para inhibir la expresión de un gen CFB. Cada agente de ARNi CFB comprende una cadena sentido y una cadena antisentido. La cadena sentido puede tener una longitud de 15 a 49 nucleótidos. La cadena antisentido puede tener de 18 a 30 nucleótidos de longitud. Las cadenas sentido y antisentido pueden tener la misma longitud o pueden tener diferentes longitudes. En algunas formas de realización, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una independientemente de 21 a 27 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, cada una de las cadenas sentido y antisentido tiene una longitud de 21-26 nucleótidos. En algunas formas de realización, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una 21-24 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, la cadena sentido tiene aproximadamente 19 nucleótidos de longitud, mientras que la cadena antisentido tiene aproximadamente 21 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, la cadena sentido tiene aproximadamente 21 nucleótidos de longitud, mientras que la cadena antisentido tiene aproximadamente 23 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, una cadena sentido tiene 23 nucleótidos de longitud y una cadena antisentido tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, cada una de las cadenas sentido y antisentido tiene una longitud de 21 nucleótidos. En algunas formas de realización, las cadenas antisentido del agente de iARN tienen cada una independientemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, las cadenas sentido del agente de ARNi tienen cada una independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos de longitud. Las cadenas sentido y antisentido se hibridan para formar un dúplex y, en algunas formas de realización, un agente de iARN bicatenario tiene una longitud de dúplex de aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos.

[95] Los ejemplos de secuencias de nucleótidos utilizadas en la formación de agentes de ARNi CFB se proporcionan en las Tablas 2, 3, 4A, 4B o 5C. Los ejemplos de dúplex de agentes de iARN, que incluyen las secuencias de cadena sentido y cadena antisentido en las Tablas 2, 3, 4A, 4B o 5C, se muestran en las Tablas 5A, 5B o 5C.

[96] En algunas formas de realización, la región de complementariedad perfecta, sustancial o parcial entre la cadena sentido y la cadena antisentido es 15-26 (*por ejemplo*, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26) nucleótidos de longitud y se produce en o cerca del extremo

5' de la cadena antisentido (por ejemplo, esta región puede estar separada del extremo 5' de la cadena antisentido por 0, 1, 2, 3 o 4 nucleótidos que no son perfecta, sustancial o parcialmente complementarios).

[97] Una cadena sentido de los agentes de ARNi CFB descritos en la presente incluye al menos 15 nucleótidos consecutivos que tienen al menos 85% de identidad con una secuencia de extensión de núcleo (también denominada en la presente "extensión de núcleo" o "secuencia de núcleo") del mismo número de nucleótidos en un ARNm de CFB. En algunas formas de realización, una secuencia de estiramiento del núcleo de la cadena sentido es 100% (perfectamente) complementaria o al menos alrededor de 85% (sustancialmente) complementaria a una secuencia de estiramiento del núcleo en la cadena antisentido, y por lo tanto la secuencia de estiramiento del núcleo de la cadena sentido es típicamente perfectamente idéntica o al menos alrededor de 85% idéntica a una secuencia de nucleótidos de la misma longitud (a veces denominada, *por ejemplo*, como secuencia diana) presente en la diana de ARNm CFB. En algunas formas de realización, este tramo del núcleo de la cadena sentido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, este estiramiento del núcleo de la cadena sentido tiene 17 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, este tramo del núcleo de la cadena sentido tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, este tramo del núcleo de la cadena sentido tiene 21 nucleótidos de longitud.

[98] Una cadena antisentido de un agente de iARN CFB descrito en la presente incluye al menos 15 nucleótidos consecutivos que tienen al menos 85% de complementariedad con un tramo central del mismo número de nucleótidos en un ARNm CFB y con un tramo central del mismo número de nucleótidos en la cadena sentido correspondiente. En algunas formas de realización, un estiramiento del núcleo de la cadena antisentido es 100% (perfectamente) complementario o al menos alrededor de 85% (sustancialmente) complementario a una secuencia de nucleótidos (*por ejemplo*, secuencia diana) de la misma longitud presente en la diana de ARNm CFB. En algunas formas de realización, este tramo de núcleo de cadena antisentido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, este estiramiento del núcleo de la cadena antisentido tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, este estiramiento del núcleo de la cadena antisentido tiene 19 nucleótidos de longitud. Una secuencia de extensión de núcleo de cadena sentido puede tener la misma longitud que una secuencia de núcleo antisentido correspondiente o puede tener una longitud diferente.

[99] Las cadenas sentido y antisentido del agente de ARNi CFB se hibridan para formar un dúplex. Una cadena sentido y una cadena antisentido de un agente de ARNi CFB pueden ser parcial, sustancial o totalmente complementarias entre sí. Dentro de la región dúplex complementaria, la secuencia de estiramiento del núcleo de la cadena sentido es al menos 85% complementaria o 100% complementaria a la secuencia de estiramiento del núcleo antisentido. En algunas formas de realización, la secuencia de extensión del núcleo de la cadena sentido contiene una secuencia de al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 nucleótidos que es al menos 85% o 100% complementaria a una secuencia de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos correspondiente de la secuencia de extensión del núcleo de la cadena antisentido (es decir, las secuencias de extensión del núcleo sentido y antisentido de un agente de ARNi CFB tienen una región de al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 nucleótidos que tiene al menos 85% de bases emparejadas o 100% de bases emparejadas).

[100] En algunas formas de realización, la cadena antisentido de un agente de ARNi de CFB descrito en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C. En algunas formas de realización, la cadena sentido de un agente de iARN de CFB descrito en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4Bo Tabla 5C.

[101] En algunas formas de realización, la cadena sentido y/o la cadena antisentido pueden contener opcional e independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos adicionales (extensión) en el extremo 3', el extremo 5' o ambos extremos 3'y 5' de las secuencias de extensión de núcleo. Los nucleótidos adicionales de la cadena antisentido, si están presentes, pueden o no ser complementarios a la secuencia correspondiente en el ARNm de CFB. Los nucleótidos adicionales de la cadena sentido, si están presentes, pueden o no ser idénticos a la secuencia correspondiente en el ARNm CFB. Los nucleótidos adicionales de la cadena antisentido, si están presentes, pueden o no ser complementarios a los nucleótidos adicionales de la cadena sentido correspondiente, si están presentes.

[102] Tal como se usa en la presente, una extensión comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos en el extremo 5' y/o 3' de la secuencia de extensión del núcleo de la cadena sentido y/o la secuencia de extensión del núcleo de la cadena antisentido. Los nucleótidos de extensión en una cadena sentido pueden o no ser complementarios a los nucleótidos, ya sean nucleótidos de secuencia de extensión de núcleo o nucleótidos de extensión, en la cadena antisentido

correspondiente. Por el contrario, los nucleótidos de extensión en una cadena antisentido pueden o no ser complementarios a los nucleótidos, ya sean nucleótidos de extensión de núcleo o nucleótidos de extensión, en la cadena sentido correspondiente. En algunas formas de realización, tanto la cadena sentido como la cadena antisentido de un agente de iARN contienen extensiones 3'y 5'. En algunas formas de realización, uno o más de los nucleótidos de extensión 3'de una cadena de bases se empareja con uno o más nucleótidos de extensión 5' de la otra cadena. En otras formas de realización, uno o más de los nucleótidos de extensión 3'de una cadena no forman pares de bases con uno o más nucleótidos de extensión 5' de la otra cadena. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB tiene una cadena antisentido que tiene una extensión 3'y una cadena sentido que tiene una extensión 5'. En algunas formas de realización, el o los nucleótidos de extensión no están emparejados y forman un saliente. Tal como se usa en la presente y en la técnica, un "saliente" se refiere a una extensión de un tramo de uno o más nucleótidos desapareados ubicados en un extremo terminal de la cadena sentido o la cadena antisentido que no forma parte de la porción hibridada o dúplex de un agente de iARN descrito en la presente.

[103] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB comprende una cadena antisentido que tiene una extensión 3'de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos de longitud. En otras formas de realización, un agente de iARN de CFB comprende una cadena antisentido que tiene una extensión 3'de 1, 2 o 3 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena antisentido comprenden nucleótidos que son complementarios a la secuencia de ARNm correspondiente CFB. En algunas formas de realización, uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena antisentido comprenden nucleótidos que no son complementarios a la secuencia de ARNm correspondiente CFB.

[104] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB comprende una cadena sentido que tiene una extensión 3'de 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización, uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena sentido comprenden nucleótidos de adenosina, uracilo o timidina, dinucleótido AT o nucleótidos que corresponden o son idénticos a los nucleótidos en la secuencia de ARNm CFB. En algunas formas de realización, la extensión de cadena sentido 3'incluye o consiste en una de las siguientes secuencias, pero no se limita a: T, UT, TT, UU, UUT, TTT o TTTT (cada uno enumerado de 5'a 3').

[105] Una cadena sentido puede tener una extensión 3'y/o una extensión 5'. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB comprende una cadena sentido que tiene una extensión 5'de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos de longitud. En algunas formas de realización,

uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena sentido comprenden nucleótidos que corresponden o son idénticos a nucleótidos en la secuencia de ARNm CFB.

[106] Los ejemplos de secuencias utilizadas en la formación de agentes de ARNi CFB se proporcionan en las Tablas 2, 3, 4A, 4B o 5C. En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN de CFB incluye una secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5C. En determinadas formas de realización, una cadena antisentido de agente de ARNi CFB comprende o consiste en cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3. En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN de CFB incluye la secuencia de nucleótidos (desde 5' extremo → 3' extremo) 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 119, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21 o 2-21, de cualquiera de las secuencias en Tablas 2, 3 o 5C. En algunas formas de realización, una cadena sentido del agente de iARN de CFB incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4A, 4B o 5C. En algunas formas de realización, una cadena sentido del agente de iARN de CFB incluye la secuencia de nucleótidos (desde 5' extremo → 3' extremo) 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 2-19, 2-20, 2-21, 3-20, 3-21 o 4-21 de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4A, 4B o 5C. En determinadas formas de realización, una cadena sentido del agente de iARN de CFB comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4A o la Tabla 4B.

[107] En algunas formas de realización, las cadenas sentido y antisentido de los agentes de ARNi descritos en la presente contienen la misma cantidad de nucleótidos. En algunas formas de realización, las cadenas sentido y antisentido de los agentes de iARN descritos en la presente contienen diferentes números de nucleótidos. En algunas formas de realización, el extremo 5' de la cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo romo. En algunas formas de realización, el extremo 3' de la cadena sentido y el extremo 5' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo romo. En algunas formas de realización, ambos extremos de un agente de iARN forman extremos romos. En algunas formas de realización, ninguno de los extremos de un agente de iARN tiene extremos romos. Tal como se usa en la presente, un "extremo romo" se refiere a un extremo de un agente de iARN bicatenario en el que los nucleótidos terminales de las dos cadenas hibridadas son complementarios (forman un par de bases complementario).

[108] En algunas formas de realización, el extremo 5' de la cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo deshilachado. En algunas formas de realización, el extremo 3' de la cadena sentido y el extremo 5' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo deshilachado. En algunas formas de realización,

ambos extremos de un agente de iARN forman un extremo deshilachado. En algunas formas de realización, ninguno de los extremos de un agente de iARN es un extremo deshilachado. Tal como se usa en la presente, un extremo deshilachado se refiere a un extremo de un agente de iARN bicatenario en el que los nucleótidos terminales de las dos cadenas hibridadas de un par (es decir, no forman un saliente) pero no son complementarios (es decir, forman un par no complementario). En algunas formas de realización, uno o más nucleótidos desapareados en el extremo de una cadena de un agente de iARN bicatenario forman un saliente. Los nucleótidos no emparejados pueden estar en la cadena sentido o la cadena antisentido, creando salientes 3' o 5'. En algunas formas de realización, el agente de ARNi contiene: un extremo romo y un extremo deshilachado, un extremo romo y un extremo saliente 5', un extremo romo y un extremo saliente 3', un extremo deshilachado y un extremo saliente 5', un extremo deshilachado y un extremo saliente 3', dos extremos salientes 5', dos extremos salientes 3', un extremo saliente 5' y un extremo saliente 3', dos extremos deshilachados o dos extremos romos. Típicamente, cuando están presentes, los salientes se ubican en los extremos terminales 3' de la cadena sentido, la cadena antisentido o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido.

[109] Los agentes de iARN de CFB descritos en la presente también pueden comprender uno o más nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido del agente de iARN de CFB son nucleótidos modificados. Los agentes de iARN de CFB descritos en la presente pueden comprender además uno o más enlaces internucleósidos modificados, por ejemplo, uno o más enlaces fosforotioato. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB contiene uno o más nucleótidos modificados y uno o más enlaces internucleósidos modificados. En algunas formas de realización, un nucleótido modificado en 2' se combina con un enlace internucleósido modificado.

[110] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB se prepara o proporciona como una sal, sal mixta o un ácido libre. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB se prepara como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB se prepara como una sal de sodio farmacéuticamente aceptable. Tales formas que son bien conocidas en la técnica están dentro del alcance de las invenciones descritas en la presente.

Nucleótidos modificados

[111] Los nucleótidos modificados, cuando se usan en varias construcciones de oligonucleótidos, pueden preservar la actividad del compuesto en las células mientras que al

mismo tiempo aumentan la estabilidad en suero de estos compuestos, y también pueden minimizar la posibilidad de activar la actividad de interferón en humanos tras la administración de la construcción de oligonucleótidos.

[112] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB contiene uno o más nucleótidos modificados. Tal como se usa en la presente, un «nucleótido modificado» es un nucleótido distinto de un ribonucleótido (nucleótido 2'-hidroxilo). En algunas formas de realización, al menos 50% (por ejemplo, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100%) de los nucleótidos son nucleótidos modificados. Tal como se usa en la presente, los nucleótidos modificados pueden incluir, de modo no taxativo, desoxirribonucleótidos, miméticos de nucleótidos, nucleótidos abásicos, nucleótidos modificados en 2', nucleótidos invertidos, nucleótidos que comprenden nucleobases modificadas, nucleótidos puenteados, ácidos nucleicos peptídicos (PNA), miméticos de nucleótidos 2',3'-seco (análogos de nucleobases desbloqueadas), nucleótidos bloqueados, nucleótidos 3' -O-metoxi (unidos a internucleósido 2'), nucleótidos 2' -F-Arabino, nucleótidos 5' -Me, 2' -fluoro nucleótido, nucleótidos de morfolina, nucleótidos que contienen fosfonato de vinilo, nucleótidos que contienen fosfonato de vinilo y nucleótidos que contienen fosfonato de ciclopropilo. Los nucleótidos modificados en 2' (*es decir*, un nucleótido con un grupo distinto de un grupo hidroxilo en la posición 2' del anillo de azúcar de cinco miembros) incluyen, de modo no taxativo, nucleótidos modificados en 2' -O-metilo (también denominados en la presente o en la técnica como 2' -metoxi nucleótidos), nucleótidos 2'-fluoro (también denominados en la presente o en la técnica como 2' -metoxi nucleótidos), nucleótidos 2'-fluoro (también denominados en la técnica como 2' -deoxi-2' -fluoro nucleótidos), 2' -desoxi, 2'-metilo (también denominados en la presente o en la técnica como 2' -metoxi nucleótidos). No es necesario que todas las posiciones en un compuesto determinado se modifiquen uniformemente. Por el contrario, se puede incorporar más de una modificación en un solo agente de ARNi CFB o incluso en un solo nucleótido del mismo. Las cadenas sentido y las cadenas antisentido del agente de ARNi CFB se pueden sintetizar y/o modificar mediante métodos conocidos en la técnica. La modificación en un nucleótido es independiente de la modificación en otro nucleótido.

[113] Las nucleobases modificadas incluyen nucleobases sintéticas y naturales, tales como pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y purinas N-2, N-6 y O-6 sustituidas, (por ejemplo, 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo o 5-propinilcitosina), 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetilcitosina, inosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-alquilo (por ejemplo, derivados de 6-metilo, 6-etilo, 6-isopropilo o 6-n-butil) de adenina y guanina, 2-

alquilo (por ejemplo, 2-metilo, 2-etilo, 2-isopropilo o 2-n-butil) y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotiramina, 2-tiocitosina, 5-halouracilo, citosina, 5-propinil uracilo, 5-propinil citosina, 6-azo uracilo, 6-azo citosina, 6-azo timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-sulfhidrilo, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo (por ejemplo, 5-bromo), 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7 con deazaguanina, 7 con deazaadenina, 3 con deazaguanina y 3 con deazaadenina.

[114] En algunas formas de realización, el extremo 5' y/o 3' de la cadena antisentido puede incluir residuos abásicos (Ab), que también se pueden denominar "sitio abásico" o "nucleótido abásico". Un residuo abásico (Ab) es un nucleótido o nucleósido que carece de una nucleobase en la posición 1' del resto de azúcar. En algunas formas de realización, un residuo abásico se puede colocar internamente en una secuencia de nucleótidos. En algunas formas de realización, se puede añadir Ab o AbAb al extremo 3' de la cadena antisentido. En algunas formas de realización, el extremo 5' de la cadena sentido puede incluir uno o más residuos abásicos adicionales (por ejemplo, (Ab) o (AbAb)). En algunas formas de realización, UUA, UAb o Ab se añaden al extremo 3' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, un residuo abásico (desoxirribosa) se puede reemplazar con un residuo de ribitol (ribosa abásica).

[115] En algunas formas de realización, todos o sustancialmente todos los nucleótidos de un agente de iARN son nucleótidos modificados. Tal como se usa en la presente, un agente de iARN en donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es un agente de iARN que tiene cuatro o menos (*es decir*, 0, 1, 2, 3 o 4) nucleótidos tanto en la cadena sentido como en la cadena antisentido que son ribonucleótidos (*es decir*, no modificados). Tal como se usa en la presente, una cadena sentido en donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena sentido que tiene dos o menos (*es decir*, 0, 1 o 2) nucleótidos en la cadena sentido que son ribonucleótidos no modificados. Tal como se usa en la presente, una cadena antisentido en donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena antisentido que tiene dos o menos (*es decir*, 0, 1 o 2) nucleótidos en la cadena antisentido que son ribonucleótidos no modificados. En algunas formas de realización, uno o más nucleótidos de un agente de iARN es un ribonucleótido no modificado. Las estructuras químicas para determinados nucleótidos modificados se exponen en la Tabla 6 de la presente.

Enlaces internucleosídicos modificados

[116] En algunas formas de realización, uno o más nucleótidos de un agente de iARN de CFB están unidos por enlaces o estructuras principales no estándar (es decir, enlaces internucleosídicos modificados o estructuras principales modificadas). Los enlaces o estructuras principales de internucleosídicos modificados incluyen, de modo no taxativo, grupos fosforotioato (representados en la presente como "s" minúsculas), fosforotioatos, tiofosfatos, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, fosfonatos de alquilo (por ejemplo, fosfonatos de metilo o fosfonatos de 3'-alquileo), fosfonatos, fosfinatos, fosforamidatos quirales (por ejemplo, 3'-aminofosforamidato, aminoalquilfosforamidatos o tionofosforamidatos), tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres, enlaces morfolino, boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos de boranofosfatos con enlaces 2'-5' o boranofosfatos que tienen polaridad invertida, donde los pares adyacentes de unidades de nucleosídicos están unidos 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. En algunas formas de realización, un enlace internucleosídico modificado o estructura principal carece de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos modificados que carecen de un átomo de fósforo incluyen, de modo no taxativo, enlaces entre azúcares de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, enlaces entre azúcares de heteroátomo y alquilo o cicloalquilo mixtos, o uno o más enlaces entre azúcares heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. En algunas formas de realización, los esqueletos de internucleosídicos modificados incluyen, de modo no taxativo, esqueletos de siloxano, esqueletos de sulfuro, esqueletos de sulfóxido, esqueletos de sulfona, esqueletos de formacetilo y tioformacetilo, esqueletos de metilenformacetilo y tioformacetilo, esqueletos que contienen alqueno, esqueletos de sulfamato, esqueletos de metilenimino y metilenhidrazino, esqueletos de sulfonato y sulfonamida, esqueletos de amida y otros esqueletos que tienen componentes mixtos de N, O, S y CH₂.

[117] En algunas formas de realización, una cadena sentido de un agente de iARN de CFB puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de iARN de CFB puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato, o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido pueden contener independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato. En algunas formas de realización, una cadena sentido de un agente de iARN de CFB puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de iARN de CFB puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato, o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido pueden contener independientemente 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato.

[118] En algunas formas de realización, una cadena sentido del agente de iARN de CFB contiene al menos dos enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En algunas formas de

realización, los enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1-3 desde el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, un enlace internucleósido fosforotioato está en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido, y otro enlace fosforotioato está en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido. En algunas formas de realización, dos enlaces internucleósidos de fosforotioato están ubicados en el extremo 5' de la cadena sentido, y otro enlace fosforotioato está en el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, la cadena sentido no incluye ningún enlace internucleósido de fosforotioato entre los nucleótidos, pero contiene uno, dos o tres enlaces fosforotioato entre los nucleótidos terminales en ambos extremos 5' y 3' y las tapas terminales de residuos abásicos invertidos opcionalmente presentes. En algunas formas de realización, el ligando de direccionamiento está unido a la cadena sentido a través de un enlace fosforotioato.

[119] En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN de CFB contiene cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato. En algunas formas de realización, los cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1-3 desde el extremo 5' de la cadena antisentido y entre los nucleótidos en las posiciones 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 o 24-26 desde el extremo 5'. En algunas formas de realización, tres enlaces internucleósidos de fosforotioato se ubican entre las posiciones 1-4 desde el extremo 5' de la cadena antisentido, y un cuarto enlace internucleósido de fosforotioato se ubica entre las posiciones 20-21 desde el extremo 5' de la cadena antisentido. En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB contiene al menos tres o cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato en la cadena antisentido.

Residuos o restos de remate

[120] En algunas formas de realización, la cadena sentido puede incluir uno o más residuos o restos de protección, a los que a veces se hace referencia en la técnica como una "protección", una "protección terminal" o un "residuo de protección". Tal como se usa en la presente, un «residuo de protección» es un compuesto no nucleotídico u otro resto que se puede incorporar en uno o más extremos de una secuencia de nucleótidos de un agente de iARN descrito en la presente. Un residuo de protección terminal puede proporcionar al agente de ARNi, en algunos casos, determinadas propiedades beneficiosas, tales como, por ejemplo, protección contra la degradación por exonucleasa. En algunas formas de realización, los residuos abásicos invertidos (invAb) (también denominados en la técnica como "sitios abásicos invertidos") se añaden como residuos de protección terminal. (Véase, *por ejemplo*, F. Czauderna, *Nucleic*

Acids Res. 2003; 31(11), 2705-16; patente estadounidense n.º 5.998.203). Los residuos de remate son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, residuos abásicos invertidos, así como cadenas de carbono tales como grupos terminales CFBH_7 (propilo), C_6H_{13} (hexilo) o $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (dodecilo). En algunas formas de realización, un residuo de protección terminal está presente en el extremo terminal 5', el extremo terminal 3' o ambos extremos terminales 5'y 3' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, el extremo 5'y/o el extremo 3' de la cadena sentido puede incluir más de un resto de desoxirribosa abásico invertido como un residuo de protección terminal.

[121] En algunas formas de realización, se añaden uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) al extremo 3' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, se añaden uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) al extremo 5' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos se insertan entre el ligando de direccionamiento y la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido del agente de ARNi. En algunas formas de realización, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos en o cerca del extremo terminal o extremos terminales de la cadena sentido de un agente de iARN permite una mayor actividad u otras propiedades deseadas de un agente de iARN.

[122] En algunas formas de realización, se añaden uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) al extremo 5' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, se pueden insertar uno o más residuos abásicos invertidos entre el ligando de direccionamiento y la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido del agente de ARNi. Los residuos abásicos invertidos pueden unirse a través de fosfato, fosforotioato (por ejemplo, mostrados en la presente como (invAb)s)) u otros enlaces internucleósidos. En algunas formas de realización, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos en o cerca del extremo terminal o extremos terminales de la cadena sentido de un agente de iARN puede permitir una mayor actividad u otras propiedades deseadas de un agente de iARN. En algunas formas de realización, un residuo abásico invertido (desoxirribosa) se puede reemplazar con un residuo de ribitol invertido (ribosa abásica). En algunas formas de realización, el extremo 3' de la secuencia de extensión del núcleo de la cadena antisentido, o el extremo 3' de la secuencia de la cadena antisentido, puede incluir un residuo abásico invertido. Las estructuras químicas para los residuos de desoxirribosa abásicos invertidos se muestran en la Tabla 6 a continuación.

CFB Agentes de ARNi

[123] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente están diseñados para dirigirse a posiciones específicas en un gen CFB (por ejemplo, SEQ ID NO:1).

NM_001710.6 *Homo sapiens* factor B del complemento (CFB), transcripción de ARNm (SEQ ID NO: 1):

```

1 gggaagggaa tgtgaccagg tctaggtctg gagtttcagc ttggacactg agccaagcag
61 acaagcaaag caagccagga cacaccatcc tgcccaggc ccagcttctc tctgccttc
121 caagccatg gggagcaatc tcagcccca actctgcctg atgccctta tcttgggcct
181 cttgtctgga ggtgtgacca cactccatg gtctttggcc cggcccagg gatcctgctc
241 tctggagggg gtagagatca aaggcggctc cttccgactt ctccaagagg gccaggcact
301 ggagtacgtg tgtccttctg gcttctaccc gtaccctgtg cagacacgta cctgcagatc
361 tacgggggtcc tggagcacc tgaagactca agacaaaag actgtcagga aggcagagtg
421 cagagcaatc cactgtcaa gaccacacga cttcgagaac ggggaatact ggcccggtc
481 tccctactac aatgtgagtg atgagatctc ttccactgc tatgacggtt acactctccg
541 gggctctgcc aatgcacct gccaaagtga tggccgatgg agtgggcaga cagcgatctg
601 tgacaacgga gcggggtact gctccaaccc gggcatccc attggcacia ggaaggtggg
661 cagccagtac cgccttgaag acagcgtcac ctaccactgc agccggggc ttaccctgcg
721 tggctcccag cggcgaacgt gtcaggaagg tggctcttgg agcggacgg agccttcctg
781 ccaagactcc ttcatgtacg acaccctca agaggtggcc gaagctttcc tgtttccct
841 gacagagacc atagaaggag tcgatgtga ggatgggcac ggcccagggg aacaacagaa
901 gcggaagatc gtcttgacc cttcaggctc catgaacatc tacctggtgc tagatggatc
961 agacagcatt ggggccagca acttcacagg agccaaaag tgtctagtca acttaattga
1021 gaaggtggca agttatggtg tgaagccaag atatggtcta gtgacatag ccacataccc
1081 caaaatttgg gtcaaagtgt ctgaagcaga cagcagtaat gcagactggg tcacgaagca
1141 gctcaatgaa atcaattatg aagaccacia gtgaagtca gggactaaca ccaagaaggc
1201 cctccaggca gtgtacagca tgatgagctg gccagatgac gtcctctg aaggctggaa
1261 ccgacccgc catgtcatca tctcatgac tgatggattg cacaacatgg gcgggaccc
1321 aattactgtc attgatgaga tccgggactt gctatacatt ggcaaggatc gcaaaaaccc
1381 aaggaggat tatctggatg tctatgtgtt tggggtcggg ccttgggtga accaagtga
1441 catcaatgct ttggcttcca agaaagacia tgagcaacat gtgtcaaag tcaaggatat
1501 ggaaaacctg gaagatgtt tctacaaat gatcgatgaa agccagtctc tgagtctctg
1561 tggcatggtt tgggaacaca ggaagggtac cgattaccac aagcaacat ggcaggccaa
1621 gatctcagtc attcgcctt caaagggaca cgagagctgt atgggggctg tgggtgtctga

```

1681 gtactttgtg ctgacagcag cacattgttt cactgtggat gacaaggaac actcaatcaa
 1741 ggtcagcgta ggaggggaga agcgggacct ggagatagaa gtagtcctat ttcaccccaa
 1801 ctacaacatt aatgggaaaa aagaagcagg aattcctgaa tttatgact atgacgttgc
 1861 cctgatcaag ctcaagaata agctgaaata tggccagact atcaggccca tttgtctccc
 1921 ctgcaccgag ggaacaactc gagctttgag gcttctcca actaccactt gccagcaaca
 1981 aaaggaagag ctgctcctg cacaggatat caaagctctg tttgtgtctg aggaggagaa
 2041 aaagctgact cggaaggagg tctacatcaa gaatggggat aagaaaggca gctgtgagag
 2101 agatgctcaa tatgcccg gctatgacaa agtcaaggac atctcagagg tggtcacccc
 2161 tcggttcctt tgtactggag gagtgagtcc ctatgtgac cccaatactt gcagaggtag
 2221 ttctggcggc cccttgatag ttcacaagag aagtcgtttc attcaagttg gtgtaatcag
 2281 ctggggagta gtggatgtct gcaaaaacca gaagcggcaa aagcaggtag ctgctcacgc
 2341 ccgagacttt cacatcaacc tcttcaagt gctgccctgg ctgaaggaga aactccaaga
 2401 tgaggatttg gggtttctat aaggggttcc ctgctggaca ggggcgtggg attgaattaa
 2461 aacagctgcg acaaca

[124] Como se define en la presente, una secuencia de cadena antisentido se diseña para dirigirse a un gen CFB en una posición dada en el gen cuando la nucleobase terminal 5'de la cadena antisentido se alinea con una posición que está 21 nucleótidos corriente abajo (hacia el extremo 3') de la posición en el gen cuando se empareja la base con el gen. Por ejemplo, como se ilustra en las Tablas 1 y 2 de la presente, una secuencia de cadena antisentido diseñada para dirigirse a un gen CFB en la posición 1667 requiere que cuando se empareja la base con el gen, la nucleobase terminal 5'de la cadena antisentido se alinee con la posición 1687 del gen CFB.

[125] Como se proporciona en la presente, un agente de iARN CFB no requiere que la nucleobase en la posición 1 (5' → 3') de la cadena antisentido sea complementaria al gen, siempre que haya al menos 85% de complementariedad (por ejemplo, al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de complementariedad) de la cadena antisentido y el gen a través de una secuencia de estiramiento central de al menos 15 nucleótidos consecutivos. Por ejemplo, para un agente de ARNi CFB descrito en la presente que está diseñado para dirigirse a la posición 307 de un gen CFB, la nucleobase terminal 5'de la cadena antisentido del agente de ARNi CFB debe alinearse con la posición 325 del gen; sin embargo, la nucleobase terminal 5' de la cadena antisentido puede ser, pero no se requiere que sea, complementaria a la posición 325 de un gen CFB, siempre que haya al menos 85% de complementariedad (por ejemplo, al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de complementariedad) de la cadena antisentido y el gen a través de una

secuencia de extensión central de al menos 15 nucleótidos consecutivos. Como se muestra, entre otras cosas, en los ejemplos descritos en la presente y como se conoce bien en la técnica, el sitio específico de unión del gen por la cadena antisentido del agente de ARNi CFB (por ejemplo, si el agente de ARNi CFB está diseñado para dirigirse a un gen CFB en la posición 325, posición 1667, posición 2399 o en alguna otra posición) es importante para el nivel de inhibición logrado por el agente de ARNi CFB, así como el perfil de toxicidad logrado por la molécula. (Véase, por ejemplo, Kamola et al., *PLOS Computational Biology* 2015;11(12), Figura 1).

[126] En algunas formas de realización, los agentes de ARNi CFB descritos en la presente se dirigen a un gen CFB en o cerca de las posiciones de la secuencia del gen CFB que se muestra en la Tabla 1. En algunas formas de realización, la cadena antisentido de un agente de ARNi de CFB descrito en la presente incluye una secuencia de estiramiento central que es completa, sustancial o al menos parcialmente complementaria a una secuencia de 19-mero de CFB diana descrita en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencias diana de ARNm 19-mer de CFB (tomadas de *homo sapiens* factor B del complemento (CFB), ARNm, GenBank NM_001710.6 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID No.	CFB 19-mer Secuencias objetivo (5' → 3')	Posiciones correspondientes de la secuencia en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo (como se menciona en este documento)
2	CGUGUGUCCUUCUGGCUUC	307-325	305
3	UGAGUGAUGAGAUCUCUUU	495-513	493
4	AGUGAUGAUCUCUUUCC	497-515	495
5	CUGCUAUGACGGUACACU	517-535	515
6	GCCAAGACUCCUUCAUGUA	780-798	778
7	AAGACUCCUUCAUGUACGA	783-801	781
8	ACUCCUUCAUGUACGACAC	786-804	784
9	GACCAUAGAAGGAGUCGAU	847-865	845
10	UCCAUGAACAUCUACCUGG	929-947	927
11	ACAUCUACCUGGUGCUAGA	936-954	934
12	AUCUACCUGGUGCUAGAUG	938-956	936
13	UCUACCUGGUGCUAGAUGG	939-957	937
14	CUACCUGGUGCUAGAUGGA	940-958	938
15	UACCUGGUGCUAGAUGGAU	941-959	939
16	CCUGGUGCUAGAUGGAUCA	943-961	941
17	GUGCUAGAUGGAUCAGACA	947-965	945
18	UAGAUGGAUCAGACAGCAU	951-969	949
19	GGAUCAGACAGCAUUGGGG	956-974	954
20	GCCAAAAGUGUCUAGUCA	992-1010	990
21	CAAAAAGUGUCUAGUCAAC	994-1012	992
22	AAAAGUGUCUAGUCAACUU	996-1014	994

SEQ ID No.	CFB 19-mer Secuencias objetivo (5' → 3')	Posiciones correspondientes de la secuencia en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo (como se menciona en este documento)
23	GAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1021-1039	1019
24	AAGGUGGCAAGUUAUGGUG	1022-1040	1020
25	GUUAUGGUGUGAAGCCAAG	1032-1050	1030
26	GCAGUGUACAGCAUGAUGA	1208-1226	1206
27	GAUGGAUUGCACAACAUGG	1292-1310	1290
28	ACCCAAUACUGUCAUUGA	1317-1335	1315
29	CCCAAUACUGUCAUUGAU	1316-1334	1316
30	CAAUACUGUCAUUGAUGA	1320-1338	1318
31	CUGUCAUUGAUGAGAUCG	1326-1344	1324
32	AGGAUUAUCUGGAUGUCUA	1386-1404	1384
33	UCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1393-1411	1391
34	UGGAUGUCUAUGUGUUUGG	1395-1413	1393
35	ACCAAGUGAACAUCAAUGC	1431-1449	1429
36	AAGUGAACAUCAAUGC UU	1434-1452	1432
37	GAACAUCAAUGC UUUGGCU	1438-1456	1436
38	ACAUCAAUGC UUUGGCUUC	1440-1458	1438
39	AGAAAGACAAUGAGCAACA	1461-1479	1459
40	AAGACAAUGAGCAACAUGU	1464-1482	1462
41	UCUGAGUCUCUGUGGCAUG	1549-1567	1547
42	UACCGAUUACCACAAGCAA	1588-1606	1586
43	CCGAUUACCACAAGCAACC	1590-1608	1588
44	UGGCAGGCCAAGAUCUCAG	1610-1628	1608
45	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1669-1687	1667
46	UGUCUGAGUACUUUGUGCU	1674-1692	1672
47	GUCUGAGUACUUUGUGCUG	1675-1693	1673
48	UGACAGCAGCACAUUGUUU	1692-1710	1690
49	GACGUUGCCCUGAUCAAGC	1853-1871	1851
50	ACGUUGCCCUGAUCAAGCU	1854-1872	1852
51	UUUCAUUAAGUUGGUGUA	2257-2275	2255
52	AAUCAGCUGGGGAGUAGUG	2275-2293	2273
53	UCAGCUGGGGAGUAGUGGA	2277-2295	2275
54	CUGGGGAGUAGUGGAUGUC	2281-2299	2279
55	GGGGAGUAGUGGAUGUCUG	2283-2301	2281
56	CAAGAUGAGGAUUUGGGUU	2396-2414	2394
57	AAGAUGAGGAUUUGGGUUU	2397-2415	2395
58	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	2401-2419	2399

[127] En algunas formas de realización, un agente de iARN de CFB incluye una cadena antisentido en donde la posición 19 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par de bases con la posición 1 de una secuencia diana 19-mer descrita en la Tabla 1. En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB incluye una cadena antisentido en donde la posición 1 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par de bases con la posición 19 de la secuencia diana 19-mer descrita en la Tabla 1.

[128] En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB incluye una cadena antisentido en donde la posición 2 de la cadena antisentido ($5' \rightarrow 3'$) es capaz de formar un par de bases con la posición 18 de la secuencia diana 19-mer descrita en la Tabla 1. En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB incluye una cadena antisentido en donde las posiciones 2 a 18 de la cadena antisentido ($5' \rightarrow 3'$) son capaces de formar pares de bases con cada una de las bases complementarias respectivas ubicadas en las posiciones 18 a 2 de la secuencia diana 19-mer descrita en la Tabla 1.

[129] Para los agentes de iARN descritos en la presente, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) puede ser perfectamente complementario al gen CFB, o puede ser no complementario al gen CFB. En algunas formas de realización, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) es una U, A o dT. En algunas formas de realización, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) forma un par de bases A:U o U:A con la cadena sentido.

[130] En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN CFB comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 2-18, 2-19, 2-20 o 2-21 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C. En algunas formas de realización, una cadena sentido de ARNi CFB comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 1-19, 3-18, 2-18 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.

[131] En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN CFB comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 2-18, 2-19, 2-20 o 2-21 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C. En algunas formas de realización, una cadena sentido de ARNi CFB comprende la secuencia de nucleótidos (desde el extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 1-19, 3-18, 2-18 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.

[132] En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB comprende (i) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (desde el extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o la Tabla 3, y (ii) una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (desde el extremo $5' \text{ END} \rightarrow 3'$) 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 1-19, 3-18, 2-18 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2 o la Tabla 4A o la Tabla 4B.

[133] En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB comprende (i) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (desde el extremo 5' END → 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido de la Tabla 2 o la Tabla 3, y (ii) una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (desde el extremo 5' END → 3') 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 1-19, 3-18, 2-18 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido de la Tabla 2 o de la Tabla 4A o la Tabla 4B.

[134] En algunas formas de realización, los agentes de ARNi CFB incluyen secuencias de nucleótidos 19-mer centrales que se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Secuencias de base de estiramiento de núcleo de cadena y cadena antisentido del agente de ARNi de CFB (N=cualquier nucleobase;)

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
59	GAAGCCAGAAGGACACACG	478	CGUGUGUCCUUCUGGCUUC	307-325	305
60	UAAGCCAGAAGGACACACG	479	CGUGUGUCCUUCUGGCUUA	307-325	305
61	NAAGCCAGAAGGACACACG	480	CGUGUGUCCUUCUGGCUUN	307-325	305
62	UAAGCCAGAAGGACACACN	481	NGUGUGUCCUUCUGGCUUA	307-325	305
63	NAAGCCAGAAGGACACACN	482	NGUGUGUCCUUCUGGCUUN	307-325	305
64	GAAGCCAGAAGGACACACG	483	CGUGUGUCCUUCUGICUUC	307-325	305
65	UAAGCCAGAAGGACACACG	484	CGUGUGUCCUUCUGICUUA	307-325	305
66	NAAGCCAGAAGGACACACG	485	CGUGUGUCCUUCUGICUUN	307-325	305
67	UAAGCCAGAAGGACACACN	486	NGUGUGUCCUUCUGICUUA	307-325	305
68	NAAGCCAGAAGGACACACN	487	NGUGUGUCCUUCUGICUUN	307-325	305
69	AAAGAGAUCUCAUCACUCA	488	UGAGUGAUGAGAUCUCUUU	495-513	493
70	UAAGAGAUCUCAUCACUCA	489	UGAGUGAUGAGAUCUCUUA	495-513	493
71	NAAGAGAUCUCAUCACUCA	490	UGAGUGAUGAGAUCUCUUN	495-513	493
72	AAAGAGAUCUCAUCACUCN	491	NGAGUGAUGAGAUCUCUUU	495-513	493
73	UAAGAGAUCUCAUCACUCN	492	NGAGUGAUGAGAUCUCUUA	495-513	493
74	NAAGAGAUCUCAUCACUCN	493	NGAGUGAUGAGAUCUCUUN	495-513	493
75	GGAAAGAGAUCUCAUCACU	494	AGUGAUGAUCUCUUUCC	497-515	495
76	UGAAAGAGAUCUCAUCACU	495	AGUGAUGAUCUCUUUCA	497-515	495
77	NGAAAGAGAUCUCAUCACU	496	AGUGAUGAUCUCUUUCN	497-515	495
78	UGAAAGAGAUCUCAUCACN	497	NGUGAUGAGAUCUCUUUCA	497-515	495
79	NGAAAGAGAUCUCAUCACN	498	NGUGAUGAGAUCUCUUUCN	497-515	495
80	AGUGUAACCGUCAUAGCAG	499	CUGCUAUGACGGUUACACU	517-535	515

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
81	UGUGUAACCGUCAUAGCAG	500	CUGCUAUGACGGUUACACA	517-535	515
82	NGUGUAACCGUCAUAGCAG	501	CUGCUAUGACGGUUACACN	517-535	515
83	AGUGUAACCGUCAUAGCAN	502	NUGCUAUGACGGUUACACU	517-535	515
84	UGUGUAACCGUCAUAGCAN	503	NUGCUAUGACGGUUACACA	517-535	515
85	NGUGUAACCGUCAUAGCAN	504	NUGCUAUGACGGUUACACN	517-535	515
86	UACAUGAAGGAGUCUUGGC	505	GCCAAGACUCCUUCAUGUA	780-798	778
87	NACAUGAAGGAGUCUUGGC	506	GCCAAGACUCCUUCAUGUN	780-798	778
88	UACAUGAAGGAGUCUUGGN	507	NCCAAGACUCCUUCAUGUA	780-798	778
89	NACAUGAAGGAGUCUUGGN	508	NCCAAGACUCCUUCAUGUN	780-798	778
90	UCGUACAUGAAGGAGUCUU	509	AAGACUCCUUCAUGUACGA	783-801	781
91	NCGUACAUGAAGGAGUCUU	510	AAGACUCCUUCAUGUACGN	783-801	781
92	UCGUACAUGAAGGAGUCUN	511	NAGACUCCUUCAUGUACGA	783-801	781
93	NCGUACAUGAAGGAGUCUN	512	NAGACUCCUUCAUGUACGN	783-801	781
94	UCGUACAUGAAGGAGUCUU	513	AAGACUCCUUCAUGUACIA	783-801	781
95	NCGUACAUGAAGGAGUCUU	514	AAGACUCCUUCAUGUACIN	783-801	781
96	UCGUACAUGAAGGAGUCUN	515	NAGACUCCUUCAUGUACIA	783-801	781
97	NCGUACAUGAAGGAGUCUN	516	NAGACUCCUUCAUGUACIN	783-801	781
98	GUGUCGUACAUGAAGGAGU	517	ACUCCUUCAUGUACGACAC	786-804	784
99	UUGUCGUACAUGAAGGAGU	518	ACUCCUUCAUGUACGACAA	786-804	784
100	NUGUCGUACAUGAAGGAGU	519	ACUCCUUCAUGUACGACAN	786-804	784
101	UUGUCGUACAUGAAGGAGN	520	NCUCCUUCAUGUACGACAA	786-804	784
102	NUGUCGUACAUGAAGGAGN	521	NCUCCUUCAUGUACGACAN	786-804	784
103	GUGUCGUACAUGAAGGAGU	522	ACUCCUUCAUGUACIACAC	786-804	784

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
104	UUGUCGUACAUGAAGGAGU	523	ACUCCUUCAUGUACIACAA	786-804	784
105	NUGUCGUACAUGAAGGAGU	524	ACUCCUUCAUGUACIACAN	786-804	784
106	UUGUCGUACAUGAAGGAGN	525	NCUCCUUCAUGUACIACAA	786-804	784
107	NUGUCGUACAUGAAGGAGN	526	NCUCCUUCAUGUACIACAN	786-804	784
108	AUCGACUCCUUCUAUGGUC	527	GACCAUAGAAGGAGUCGAU	847-865	845
109	UUCGACUCCUUCUAUGGUC	528	GACCAUAGAAGGAGUCGAA	847-865	845
110	NUCGACUCCUUCUAUGGUC	529	GACCAUAGAAGGAGUCGAN	847-865	845
111	AUCGACUCCUUCUAUGGUN	530	NACCAUAGAAGGAGUCGAU	847-865	845
112	NUCGACUCCUUCUAUGGUN	531	NACCAUAGAAGGAGUCGAN	847-865	845
113	AUCGACUCCUUCUAUGGUC	532	GACCAUAGAAGGAIUCGAU	847-865	845
114	NUCGACUCCUUCUAUGGUC	533	GACCAUAGAAGGAIUCGAN	847-865	845
115	AUCGACUCCUUCUAUGGUN	534	NACCAUAGAAGGAIUCGAU	847-865	845
116	NUCGACUCCUUCUAUGGUN	535	NACCAUAGAAGGAIUCGAN	847-865	845
117	CCAGGUAGAUGUUCAUGGA	536	UCCAUGAACAUUCUACCUGG	929 947	927
118	UCAGGUAGAUGUUCAUGGA	537	UCCAUGAACAUUCUACCUGA	929 947	927
119	NCAGGUAGAUGUUCAUGGA	538	UCCAUGAACAUUCUACCUGN	929 947	927
120	UCAGGUAGAUGUUCAUGGN	539	NCCAUGAACAUUCUACCUGA	929 947	927
121	NCAGGUAGAUGUUCAUGGN	540	NCCAUGAACAUUCUACCUGN	929 947	927
122	CCAGGUAGAUGUUCAUGGA	541	UCCAUGAACAUUCUACCUIG	929 947	927
123	UCAGGUAGAUGUUCAUGGA	542	UCCAUGAACAUUCUACCUIA	929 947	927
124	NCAGGUAGAUGUUCAUGGA	543	UCCAUGAACAUUCUACCUIN	929 947	927
125	UCAGGUAGAUGUUCAUGGN	544	NCCAUGAACAUUCUACCUIA	929 947	927
126	NCAGGUAGAUGUUCAUGGN	545	NCCAUGAACAUUCUACCUIN	929 947	927

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
127	UCUAGCACCAGGUAGAUGU	546	ACAUCUACCUGGUGCUAGA	936-954	934
128	NCUAGCACCAGGUAGAUGU	547	ACAUCUACCUGGUGCUAGN	936-954	934
129	UCUAGCACCAGGUAGAUGN	548	NCAUCUACCUGGUGCUAGA	936-954	934
130	NCUAGCACCAGGUAGAUGN	549	NCAUCUACCUGGUGCUAGN	936-954	934
131	UCUAGCACCAGGUAGAUGU	550	ACAUCUACCUGGUICUAGA	936-954	934
132	NCUAGCACCAGGUAGAUGU	551	ACAUCUACCUGGUICUAGN	936-954	934
133	UCUAGCACCAGGUAGAUGN	552	NCAUCUACCUGGUICUAGA	936-954	934
134	NCUAGCACCAGGUAGAUGN	553	NCAUCUACCUGGUICUAGN	936-954	934
135	CAUCUAGCACCAGGUAGAU	554	AUCUACCUGGUGCUAGAUG	938-956	936
136	UAUCUAGCACCAGGUAGAU	555	AUCUACCUGGUGCUAGAUG	938-956	936
137	NAUCUAGCACCAGGUAGAU	556	AUCUACCUGGUGCUAGAUN	938-956	936
138	UAUCUAGCACCAGGUAGAN	557	NUCUACCUGGUGCUAGAUG	938-956	936
139	NAUCUAGCACCAGGUAGAN	558	NUCUACCUGGUGCUAGAUN	938-956	936
140	CCAUCUAGCACCAGGUAGA	559	UCUACCUGGUGCUAGAUGG	939-957	937
141	UCAUCUAGCACCAGGUAGA	560	UCUACCUGGUGCUAGAUGA	939-957	937
142	NCAUCUAGCACCAGGUAGA	561	UCUACCUGGUGCUAGAUGN	939-957	937
143	UCAUCUAGCACCAGGUAGN	562	NCUACCUGGUGCUAGAUGA	939-957	937
144	NCAUCUAGCACCAGGUAGN	563	NCUACCUGGUGCUAGAUGN	939-957	937
145	UCCAUCUAGCACCAGGUAG	564	CUACCUGGUGCUAGAUGGA	940-958	938
146	NCCAUCUAGCACCAGGUAG	565	CUACCUGGUGCUAGAUGGN	940-958	938
147	UCCAUCUAGCACCAGGUAN	566	NUACCUGGUGCUAGAUGGA	940-958	938
148	NCCAUCUAGCACCAGGUAN	567	NUACCUGGUGCUAGAUGGN	940-958	938
149	UCCAUCUAGCACCAGGUAG	568	CUACCUGGUGCUAGAUIGA	940-958	938

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
150	NCCAUCUAGCACCAGGUAG	569	CUACCUGGUGCUAGAUIGN	940-958	938
151	UCCAUCUAGCACCAGGUAN	570	NUACCUGGUGCUAGAUIGA	940-958	938
152	NCCAUCUAGCACCAGGUAN	571	NUACCUGGUGCUAGAUIGN	940-958	938
153	AUCCAUCUAGCACCAGGUA	572	UACCUGGUGCUAGAUGGAU	941-959	939
154	UUCCAUCUAGCACCAGGUA	573	UACCUGGUGCUAGAUGGAA	941-959	939
155	NUCCAUCUAGCACCAGGUA	574	UACCUGGUGCUAGAUGGAN	941-959	939
156	AUCCAUCUAGCACCAGGUN	575	NACCUGGUGCUAGAUGGAU	941-959	939
157	NUCCAUCUAGCACCAGGUN	576	NACCUGGUGCUAGAUGGAN	941-959	939
158	AUCCAUCUAGCACCAGGUA	577	UACCUGGUGCUAGAUIGAU	941-959	939
159	UUCCAUCUAGCACCAGGUA	578	UACCUGGUGCUAGAUIGAA	941-959	939
160	NUCCAUCUAGCACCAGGUA	579	UACCUGGUGCUAGAUIGAN	941-959	939
161	AUCCAUCUAGCACCAGGUN	580	NACCUGGUGCUAGAUIGAU	941-959	939
162	NUCCAUCUAGCACCAGGUN	581	NACCUGGUGCUAGAUIGAN	941-959	939
163	UGAUCCAUCUAGCACCAGG	582	CCUGGUGCUAGAUGGAUCA	943-961	941
164	NGAUCCAUCUAGCACCAGG	583	CCUGGUGCUAGAUGGAUCN	943-961	941
165	UGAUCCAUCUAGCACCAGN	584	NCUGGUGCUAGAUGGAUCA	943-961	941
166	NGAUCCAUCUAGCACCAGN	585	NCUGGUGCUAGAUGGAUCN	943-961	941
167	UGAUCCAUCUAGCACCAGG	586	CCUGGUGCUAGAUGIAUCA	943-961	941
168	NGAUCCAUCUAGCACCAGG	587	CCUGGUGCUAGAUGIAUCN	943-961	941
169	UGAUCCAUCUAGCACCAGN	588	NCUGGUGCUAGAUGIAUCA	943-961	941
170	NGAUCCAUCUAGCACCAGN	589	NCUGGUGCUAGAUGIAUCN	943-961	941
171	UGUCUGAUCCAUCUAGCAC	590	GUGCUAGAUGGAUCAGACA	947-965	945
172	NGUCUGAUCCAUCUAGCAC	591	GUGCUAGAUGGAUCAGACN	947-965	945

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
173	UGUCUGAUCCAUCUAGCAN	592	NUGCUAGAUGGAUCAGACA	947-965	945
174	NGUCUGAUCCAUCUAGCAN	593	NUGCUAGAUGGAUCAGACN	947-965	945
175	UGUCUGAUCCAUCUAGCAC	594	GUGCUAGAUGGAUCAIACA	947-965	945
176	NGUCUGAUCCAUCUAGCAC	595	GUGCUAGAUGGAUCAIACN	947-965	945
177	UGUCUGAUCCAUCUAGCAN	596	NUGCUAGAUGGAUCAIACA	947-965	945
178	NGUCUGAUCCAUCUAGCAN	597	NUGCUAGAUGGAUCAIACN	947-965	945
179	AUGCUGUCUGAUCCAUCUA	598	UAGAUGGAUCAGACAGCAU	951-969	949
180	UUGCUGUCUGAUCCAUCUA	599	UAGAUGGAUCAGACAGCAA	951-969	949
181	NUGCUGUCUGAUCCAUCUA	600	UAGAUGGAUCAGACAGCAN	951-969	949
182	AUGCUGUCUGAUCCAUCUN	601	NAGAUGGAUCAGACAGCAU	951-969	949
183	NUGCUGUCUGAUCCAUCUN	602	NAGAUGGAUCAGACAGCAN	951-969	949
184	AUGCUGUCUGAUCCAUCUA	603	UAGAUGGAUCAGACAGCAU	951-969	949
185	UUGCUGUCUGAUCCAUCUA	604	UAGAUGGAUCAGACAICAA	951-969	949
186	NUGCUGUCUGAUCCAUCUA	605	UAGAUGGAUCAGACAICAN	951-969	949
187	AUGCUGUCUGAUCCAUCUN	606	NAGAUGGAUCAGACAICAU	951-969	949
188	NUGCUGUCUGAUCCAUCUN	607	NAGAUGGAUCAGACAICAN	951-969	949
189	CCCCAAUGCUGUCUGAUCC	608	GGAUCAGACAGCAUUGGGG	956-974	954
190	UCCCAAUGCUGUCUGAUCC	609	GGAUCAGACAGCAUUGGGA	956-974	954
191	NCCCAAUGCUGUCUGAUCC	610	GGAUCAGACAGCAUUGGGN	956-974	954
192	UCCCAAUGCUGUCUGAUCN	611	NGAUCAGACAGCAUUGGGA	956-974	954
193	NCCCAAUGCUGUCUGAUCN	612	NGAUCAGACAGCAUUGGGN	956-974	954
194	CCCCAAUGCUGUCUGAUCC	613	GGAUCAGACAGCAUUGIGG	956-974	954
195	UCCCAAUGCUGUCUGAUCC	614	GGAUCAGACAGCAUUGIGA	956-974	954

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
196	NCCCAAUGCUGUCUGAUCC	615	GGAUCAGACAGCAUUGIGN	956-974	954
197	UCCCAAUGCUGUCUGAUCN	616	NGAUCAGACAGCAUUGIGA	956-974	954
198	NCCCAAUGCUGUCUGAUCN	617	NGAUCAGACAGCAUUGIGN	956-974	954
199	UGACUAGACACUUUUUGGC	618	GCCAAAAAGUGUCUAGUCA	992-1010	990
200	NGACUAGACACUUUUUGGC	619	GCCAAAAAGUGUCUAGUCN	992-1010	990
201	UGACUAGACACUUUUUGGN	620	NCCAAAAAGUGUCUAGUCA	992-1010	990
202	NGACUAGACACUUUUUGGN	621	NCCAAAAAGUGUCUAGUCN	992-1010	990
203	UGACUAGACACUUUUUGGC	622	GCCAAAAAGUGUCUAIUCA	992-1010	990
204	NGACUAGACACUUUUUGGC	623	GCCAAAAAGUGUCUAIUCN	992-1010	990
205	UGACUAGACACUUUUUGGN	624	NCCAAAAAGUGUCUAIUCA	992-1010	990
206	NGACUAGACACUUUUUGGN	625	NCCAAAAAGUGUCUAIUCN	992-1010	990
207	GUUGACUAGACACUUUUUG	626	CAAAAAGUGUCUAGUCAAC	994-1012	992
208	UUUGACUAGACACUUUUUG	627	CAAAAAGUGUCUAGUCAAA	994-1012	992
209	NUUGACUAGACACUUUUUG	628	CAAAAAGUGUCUAGUCAAN	994-1012	992
210	UUUGACUAGACACUUUUUN	629	NAAAAAGUGUCUAGUCAAA	994-1012	992
211	NUUGACUAGACACUUUUUN	630	NAAAAAGUGUCUAGUCAAN	994-1012	992
212	AAGUUGACUAGACACUUUU	631	AAAAGUGUCUAGUCAACUU	996-1014	994
213	UAGUUGACUAGACACUUUU	632	AAAAGUGUCUAGUCAACUA	996-1014	994
214	NAGUUGACUAGACACUUUU	633	AAAAGUGUCUAGUCAACUN	996-1014	994
215	AAGUUGACUAGACACUUUN	634	NAAAGUGUCUAGUCAACUU	996-1014	994
216	NAGUUGACUAGACACUUUN	635	NAAAGUGUCUAGUCAACUN	996-1014	994
217	ACCAUAACUUGCCACCUUC	636	GAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1021-1039	1019
218	UCCAUAACUUGCCACCUUC	637	GAAGGUGGCAAGUUAUGGA	1021-1039	1019

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
219	NCCAUAACUUGCCACCUUC	638	GAAGGUGGCAAGUUAUGGN	1021-1039	1019
220	ACCAUAACUUGCCACCUUN	639	NAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1021-1039	1019
221	NCCAUAACUUGCCACCUUN	640	NAAGGUGGCAAGUUAUGGN	1021-1039	1019
222	CACCAUAACUUGCCACCUU	641	AAGGUGGCAAGUUAUGGUG	1022-1040	1020
223	UACCAUAACUUGCCACCUU	642	AAGGUGGCAAGUUAUGGUA	1022-1040	1020
224	NACCAUAACUUGCCACCUU	643	AAGGUGGCAAGUUAUGGUN	1022-1040	1020
225	UACCAUAACUUGCCACCUN	644	NAGGUGGCAAGUUAUGGUA	1022-1040	1020
226	NACCAUAACUUGCCACCUN	645	NAGGUGGCAAGUUAUGGUN	1022-1040	1020
227	CUUGGCUUCACACCAUAAC	646	GUUAUGGUGUGAAGCCAAG	1032-1050	1030
228	UUUGGCUUCACACCAUAAC	647	GUUAUGGUGUGAAGCCAAA	1032-1050	1030
229	NUUGGCUUCACACCAUAAC	648	GUUAUGGUGUGAAGCCAAN	1032-1050	1030
230	UUUGGCUUCACACCAUAAN	649	NUUAUGGUGUGAAGCCAAA	1032-1050	1030
231	NUUGGCUUCACACCAUAAN	650	NUUAUGGUGUGAAGCCAAN	1032-1050	1030
232	CUUGGCUUCACACCAUAAC	651	GUUAUGGUGUGAAICCAAG	1032-1050	1030
233	UUUGGCUUCACACCAUAAC	652	GUUAUGGUGUGAAICCAAA	1032-1050	1030
234	NUUGGCUUCACACCAUAAC	653	GUUAUGGUGUGAAICCAAN	1032-1050	1030
235	UUUGGCUUCACACCAUAAN	654	NUUAUGGUGUGAAICCAAA	1032-1050	1030
236	NUUGGCUUCACACCAUAAN	655	NUUAUGGUGUGAAICCAAN	1032-1050	1030
237	UCAUCAUGCUGUACACUGC	656	GCAGUGUACAGCAUGAUGA	1208-1226	1206
238	NCAUCAUGCUGUACACUGC	657	GCAGUGUACAGCAUGAUGN	1208-1226	1206
239	UCAUCAUGCUGUACACUGN	658	NCAGUGUACAGCAUGAUGA	1208-1226	1206
240	NCAUCAUGCUGUACACUGN	659	NCAGUGUACAGCAUGAUGN	1208-1226	1206
241	CCAUGUUGUGCAAUCCAUC	660	GAUGGAUUGCACAACAUGG	1292-1310	1290

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
242	UCAUGUUGUGCAAUCCAUC	661	GAUGGAUUGCACAACAUGA	1292-1310	1290
243	NCAUGUUGUGCAAUCCAUC	662	GAUGGAUUGCACAACAUGN	1292-1310	1290
244	UCAUGUUGUGCAAUCCAUN	663	NAUGGAUUGCACAACAUGA	1292-1310	1290
245	NCAUGUUGUGCAAUCCAUN	664	NAUGGAUUGCACAACAUGN	1292-1310	1290
246	UCAAUGACAGUAAUUGGGU	665	ACCCAAUUACUGUCAUUGA	1317-1335	1315
247	NCAAUGACAGUAAUUGGGU	666	ACCCAAUUACUGUCAUUGN	1317-1335	1315
248	UCAAUGACAGUAAUUGGGN	667	NCCCAAUUACUGUCAUUGA	1317-1335	1315
249	NCAAUGACAGUAAUUGGGN	668	NCCCAAUUACUGUCAUUGN	1317-1335	1315
250	AUCAAUGACAGUAAUUGGG	669	CCCAAUUACUGUCAUUGAU	1316-1334	1316
251	UCAAUGACAGUAAUUGGG	670	CCCAAUUACUGUCAUUGAA	1316-1334	1316
252	NUCAAUGACAGUAAUUGGG	671	CCCAAUUACUGUCAUUGAN	1316-1334	1316
253	AUCAAUGACAGUAAUUGGN	672	NCCAAUUACUGUCAUUGAU	1316-1334	1316
254	NUCAAUGACAGUAAUUGGN	673	NCCAAUUACUGUCAUUGAN	1316-1334	1316
255	UCAUCAUGACAGUAAUUG	674	CAAUUACUGUCAUUGAUGA	1320-1338	1318
256	NCAUCAUGACAGUAAUUG	675	CAAUUACUGUCAUUGAUGA	1320-1338	1318
257	UCAUCAUGACAGUAAUUN	676	NAAUUACUGUCAUUGAUGA	1320-1338	1318
258	NCAUCAUGACAGUAAUUN	677	NAAUUACUGUCAUUGAUGN	1320-1338	1318
259	CGGAUCUCAUCAAUGACAG	678	CUGUCAUUGAUGAGAUCCG	1326-1344	1324
260	UGGAUCUCAUCAAUGACAG	679	CUGUCAUUGAUGAGAUCCA	1326-1344	1324
261	NGGAUCUCAUCAAUGACAG	680	CUGUCAUUGAUGAGAUCCN	1326-1344	1324
262	UGGAUCUCAUCAAUGACAN	681	NUGUCAUUGAUGAGAUCCA	1326-1344	1324
263	NGGAUCUCAUCAAUGACAN	682	NUGUCAUUGAUGAGAUCCN	1326-1344	1324
264	CGGAUCUCAUCAAUGACAG	683	CUGUCAUUGAUGAIAUCCG	1326-1344	1324

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
265	UGGAUCUCAUCAAUGACAG	684	CUGUCAUUGAUGAIAUCCA	1326-1344	1324
266	NGGAUCUCAUCAAUGACAG	685	CUGUCAUUGAUGAIAUCCN	1326-1344	1324
267	UGGAUCUCAUCAAUGACAN	686	NUGUCAUUGAUGAIAUCCA	1326-1344	1324
268	NGGAUCUCAUCAAUGACAN	687	NUGUCAUUGAUGAIAUCCN	1326-1344	1324
269	UAGACAUCCAGAUAAUCCU	688	AGGAUUAUCUGGAUGUCUA	1386-1404	1384
270	NAGACAUCCAGAUAAUCCU	689	AGGAUUAUCUGGAUGUCUN	1386-1404	1384
271	UAGACAUCCAGAUAAUCCN	690	NGGAUUAUCUGGAUGUCUA	1386-1404	1384
272	NAGACAUCCAGAUAAUCCN	691	NGGAUUAUCUGGAUGUCUN	1386-1404	1384
273	AAACACAUAGACAUCCAGA	692	UCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1393-1411	1391
274	UAACACAUAGACAUCCAGA	693	UCUGGAUGUCUAUGUGUUA	1393-1411	1391
275	NAACACAUAGACAUCCAGA	694	UCUGGAUGUCUAUGUGUUN	1393-1411	1391
276	AAACACAUAGACAUCCAGN	695	NCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1393-1411	1391
277	NAACACAUAGACAUCCAGN	696	NCUGGAUGUCUAUGUGUUN	1393-1411	1391
278	CCAAACACAUAGACAUCCA	697	UGGAUGUCUAUGUGUUUGG	1395-1413	1393
279	UCAAACACAUAGACAUCCA	698	UGGAUGUCUAUGUGUUUGA	1395-1413	1393
280	NCAAACACAUAGACAUCCA	699	UGGAUGUCUAUGUGUUUGN	1395-1413	1393
281	UCAAACACAUAGACAUCCN	700	NGGAUGUCUAUGUGUUUGA	1395-1413	1393
282	NCAAACACAUAGACAUCCN	701	NGGAUGUCUAUGUGUUUGN	1395-1413	1393
283	GCAUUGAUGUUCACUUGGU	702	ACCAAGUGAACAUCAAUGC	1431-1449	1429
284	UCAUUGAUGUUCACUUGGU	703	ACCAAGUGAACAUCAAUGA	1431-1449	1429
285	NCAUUGAUGUUCACUUGGU	704	ACCAAGUGAACAUCAAUGN	1431-1449	1429
286	UCAUUGAUGUUCACUUGGN	705	NCCAAGUGAACAUCAAUGA	1431-1449	1429
287	NCAUUGAUGUUCACUUGGN	706	NCCAAGUGAACAUCAAUGN	1431-1449	1429

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
288	AAAGCAUUGAUGUUCACUU	707	AAGUGAACAUCAAUGCUUU	1434-1452	1432
289	UAAGCAUUGAUGUUCACUU	708	AAGUGAACAUCAAUGCUUA	1434-1452	1432
290	NAAGCAUUGAUGUUCACUU	709	AAGUGAACAUCAAUGCUUN	1434-1452	1432
291	AAAGCAUUGAUGUUCACUN	710	NAGUGAACAUCAAUGCUUU	1434-1452	1432
292	NAAGCAUUGAUGUUCACUN	711	NAGUGAACAUCAAUGCUUN	1434-1452	1432
293	AGCCAAAGCAUUGAUGUUC	712	GAACAUCAAUGCUUUGGCU	1438-1456	1436
294	UGCCAAAGCAUUGAUGUUC	713	GAACAUCAAUGCUUUGGCA	1438-1456	1436
295	NGCCAAAGCAUUGAUGUUC	714	GAACAUCAAUGCUUUGGCN	1438-1456	1436
296	AGCCAAAGCAUUGAUGUUN	715	NAACAUCAAUGCUUUGGCU	1438-1456	1436
297	NGCCAAAGCAUUGAUGUUN	716	NAACAUCAAUGCUUUGGCN	1438-1456	1436
298	AGCCAAAGCAUUGAUGUUC	717	GAACAUCAAUGCUUUGICU	1438-1456	1436
299	UGCCAAAGCAUUGAUGUUC	718	GAACAUCAAUGCUUUGICA	1438-1456	1436
300	NGCCAAAGCAUUGAUGUUC	719	GAACAUCAAUGCUUUGICN	1438-1456	1436
301	AGCCAAAGCAUUGAUGUUN	720	NAACAUCAAUGCUUUGICU	1438-1456	1436
302	NGCCAAAGCAUUGAUGUUN	721	NAACAUCAAUGCUUUGICN	1438-1456	1436
303	GAAGCCAAAGCAUUGAUGU	722	ACAUCAAUGCUUUGGCUUC	1440-1458	1438
304	UAAGCCAAAGCAUUGAUGU	723	ACAUCAAUGCUUUGGCUUA	1440-1458	1438
305	NAAGCCAAAGCAUUGAUGU	724	ACAUCAAUGCUUUGGCUUN	1440-1458	1438
306	UAAGCCAAAGCAUUGAUGN	725	NCAUCAAUGCUUUGGCUUA	1440-1458	1438
307	NAAGCCAAAGCAUUGAUGN	726	NCAUCAAUGCUUUGGCUUN	1440-1458	1438
308	GAAGCCAAAGCAUUGAUGU	727	ACAUCAAUGCUUUGICUUC	1440-1458	1438
309	UAAGCCAAAGCAUUGAUGU	728	ACAUCAAUGCUUUGICUUA	1440-1458	1438
310	NAAGCCAAAGCAUUGAUGU	729	ACAUCAAUGCUUUGICUUN	1440-1458	1438

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
311	UAAGCCAAAGCAUUGAUGN	730	NCAUCAAUGCUUUGICUUA	1440-1458	1438
312	NAAGCCAAAGCAUUGAUGN	731	NCAUCAAUGCUUUGICUUN	1440-1458	1438
313	UGUUGCUCAUUGUCUUUCU	732	AGAAAGACAAUGAGCAACA	1461-1479	1459
314	NGUUGCUCAUUGUCUUUCU	733	AGAAAGACAAUGAGCAACN	1461-1479	1459
315	UGUUGCUCAUUGUCUUUCN	734	NGAAAGACAAUGAGCAACA	1461-1479	1459
316	NGUUGCUCAUUGUCUUUCN	735	NGAAAGACAAUGAGCAACN	1461-1479	1459
317	UGUUGCUCAUUGUCUUUCU	736	AGAAAGACAAUGAICAACA	1461-1479	1459
318	NGUUGCUCAUUGUCUUUCU	737	AGAAAGACAAUGAICAACN	1461-1479	1459
319	UGUUGCUCAUUGUCUUUCN	738	NGAAAGACAAUGAICAACA	1461-1479	1459
320	NGUUGCUCAUUGUCUUUCN	739	NGAAAGACAAUGAICAACN	1461-1479	1459
321	ACAUGUUGCUCAUUGUCUU	740	AAGACAAUGAGCAACAUGU	1464-1482	1462
322	UCAUGUUGCUCAUUGUCUU	741	AAGACAAUGAGCAACAUGA	1464-1482	1462
323	NCAUGUUGCUCAUUGUCUU	742	AAGACAAUGAGCAACAUGN	1464-1482	1462
324	ACAUGUUGCUCAUUGUCUN	743	NAGACAAUGAGCAACAUGU	1464-1482	1462
325	NCAUGUUGCUCAUUGUCUN	744	NAGACAAUGAGCAACAUGN	1464-1482	1462
326	CAUGCCACAGAGACUCAGA	745	UCUGAGUCUCUGUGGCAUG	1549-1567	1547
327	UAUGCCACAGAGACUCAGA	746	UCUGAGUCUCUGUGGCAUA	1549-1567	1547
328	NAUGCCACAGAGACUCAGA	747	UCUGAGUCUCUGUGGCAUN	1549-1567	1547
329	UAUGCCACAGAGACUCAGN	748	NCUGAGUCUCUGUGGCAUA	1549-1567	1547
330	NAUGCCACAGAGACUCAGN	749	NCUGAGUCUCUGUGGCAUN	1549-1567	1547
331	CAUGCCACAGAGACUCAGA	750	UCUGAGUCUCUGUGICAUG	1549-1567	1547
332	UAUGCCACAGAGACUCAGA	751	UCUGAGUCUCUGUGICAUA	1549-1567	1547
333	NAUGCCACAGAGACUCAGA	752	UCUGAGUCUCUGUGICAUN	1549-1567	1547

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
334	UAUGCCACAGAGACUCAGN	753	NCUGAGUCUCUGUGICAUA	1549-1567	1547
335	NAUGCCACAGAGACUCAGN	754	NCUGAGUCUCUGUGICAUN	1549-1567	1547
336	UUGCUUGUGGUAUUCGGUA	755	UACCGAUUACCACAAGCAA	1588-1606	1586
337	NUGCUUGUGGUAUUCGGUA	756	UACCGAUUACCACAAGCAN	1588-1606	1586
338	UUGCUUGUGGUAUUCGGUN	757	NACCGAUUACCACAAGCAA	1588-1606	1586
339	NUGCUUGUGGUAUUCGGUN	758	NACCGAUUACCACAAGCAN	1588-1606	1586
340	UUGCUUGUGGUAUUCGGUA	759	UACCGAUUACCACAAICAA	1588-1606	1586
341	NUGCUUGUGGUAUUCGGUA	760	UACCGAUUACCACAAICAN	1588-1606	1586
342	UUGCUUGUGGUAUUCGGUN	761	NACCGAUUACCACAAICAA	1588-1606	1586
343	NUGCUUGUGGUAUUCGGUN	762	NACCGAUUACCACAAICAN	1588-1606	1586
344	GGUUGCUUGUGGUAUUCGG	763	CCGAUUACCACAAGCAACC	1590-1608	1588
345	UGUUGCUUGUGGUAUUCGG	764	CCGAUUACCACAAGCAACA	1590-1608	1588
346	NGUUGCUUGUGGUAUUCGG	765	CCGAUUACCACAAGCAACN	1590-1608	1588
347	UGUUGCUUGUGGUAUUCGN	766	NCGAUUACCACAAGCAACA	1590-1608	1588
348	NGUUGCUUGUGGUAUUCGN	767	NCGAUUACCACAAGCAACN	1590-1608	1588
349	GGUUGCUUGUGGUAUUCGG	768	CCGAUUACCACAAICAACC	1590-1608	1588
350	UGUUGCUUGUGGUAUUCGG	769	CCGAUUACCACAAICAACA	1590-1608	1588
351	NGUUGCUUGUGGUAUUCGG	770	CCGAUUACCACAAICAACN	1590-1608	1588
352	UGUUGCUUGUGGUAUUCGN	771	NCGAUUACCACAAICAACA	1590-1608	1588
353	NGUUGCUUGUGGUAUUCGN	772	NCGAUUACCACAAICAACN	1590-1608	1588
354	CUGAGAUCUUGGCCUGCCA	773	UGGCAGGCCAAGAUCUCAG	1610-1628	1608
355	UUGAGAUCUUGGCCUGCCA	774	UGGCAGGCCAAGAUCUCAA	1610-1628	1608
356	NUGAGAUCUUGGCCUGCCA	775	UGGCAGGCCAAGAUCUCAN	1610-1628	1608

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
357	UUGAGAUCUUGGCCUGCCN	776	NGGCAGGCCAAGAUCUCAA	1610-1628	1608
358	NUGAGAUCUUGGCCUGCCN	777	NGGCAGGCCAAGAUCUCAN	1610-1628	1608
359	AAAGUACUCAGACACCACA	778	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1669-1687	1667
360	UAAGUACUCAGACACCACA	779	UGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
361	UAAGUACUCAGACACCAUA	780	UGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
362	NAAGUACUCAGACACCACA	781	UGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
363	AAAGUACUCAGACACCACN	782	NGUGGUGUCUGAGUACUUU	1669-1687	1667
364	UAAGUACUCAGACACCACN	783	NGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
365	NAAGUACUCAGACACCACN	784	NGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
366	AAAGUACUCAGACACCACA	785	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1669-1687	1667
367	UAAGUACUCAGACACUACA	786	UGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
368	NAAGUACUCAGACACUACA	787	UGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
369	AAAGUACUCAGACACUACN	788	NGUGGUGUCUGAGUACUUU	1669-1687	1667
370	UAAGUACUCAGACACUACN	789	NGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
371	NAAGUACUCAGACACUACN	790	NGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
372	NAAGUACUCAGACACCAUA	791	UGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
373	UAAGUACUCAGACACCAUN	792	NGUGGUGUCUGAGUACUUA	1669-1687	1667
374	NAAGUACUCAGACACCAUN	793	NGUGGUGUCUGAGUACUUN	1669-1687	1667
375	AGCACAAAGUACUCAGACA	794	UGUCUGAGUACUUUGUGCU	1674-1692	1672
376	UGCACAAAGUACUCAGACA	795	UGUCUGAGUACUUUGUGCA	1674-1692	1672
377	NGCACAAAGUACUCAGACA	796	UGUCUGAGUACUUUGUGCN	1674-1692	1672
378	AGCACAAAGUACUCAGACN	797	NGUCUGAGUACUUUGUGCU	1674-1692	1672
379	NGCACAAAGUACUCAGACN	798	NGUCUGAGUACUUUGUGCN	1674-1692	1672

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
380	AGCACAAAGUACUCAGACA	799	UGUCUGAGUACUUUGUICU	1674-1692	1672
381	UGCACAAAGUACUCAGACA	800	UGUCUGAGUACUUUGUICA	1674-1692	1672
382	NGCACAAAGUACUCAGACA	801	UGUCUGAGUACUUUGUICN	1674-1692	1672
383	AGCACAAAGUACUCAGACN	802	NGUCUGAGUACUUUGUICU	1674-1692	1672
384	NGCACAAAGUACUCAGACN	803	NGUCUGAGUACUUUGUICN	1674-1692	1672
385	CAGCACAAAGUACUCAGAC	804	GUCUGAGUACUUUGUGCUG	1675-1693	1673
386	UAGCACAAAGUACUCAGAC	805	GUCUGAGUACUUUGUGCUA	1675-1693	1673
387	NAGCACAAAGUACUCAGAC	806	GUCUGAGUACUUUGUGCUN	1675-1693	1673
388	UAGCACAAAGUACUCAGAN	807	NUCUGAGUACUUUGUGCUA	1675-1693	1673
389	NAGCACAAAGUACUCAGAN	808	NUCUGAGUACUUUGUGCUN	1675-1693	1673
390	CAGCACAAAGUACUCAGAC	809	GUCUGAGUACUUUGUICUG	1675-1693	1673
391	UAGCACAAAGUACUCAGAC	810	GUCUGAGUACUUUGUICUA	1675-1693	1673
392	NAGCACAAAGUACUCAGAC	811	GUCUGAGUACUUUGUICUN	1675-1693	1673
393	UAGCACAAAGUACUCAGAN	812	NUCUGAGUACUUUGUICUA	1675-1693	1673
394	NAGCACAAAGUACUCAGAN	813	NUCUGAGUACUUUGUICUN	1675-1693	1673
395	AAACAAUGUGCUGCUGUCA	814	UGACAGCAGCACAUUGUUU	1692-1710	1690
396	UAACAAUGUGCUGCUGUCA	815	UGACAGCAGCACAUUGUUA	1692-1710	1690
397	NAACAAUGUGCUGCUGUCA	816	UGACAGCAGCACAUUGUUN	1692-1710	1690
398	AAACAAUGUGCUGCUGUCN	817	NGACAGCAGCACAUUGUUU	1692-1710	1690
399	NAACAAUGUGCUGCUGUCN	818	NGACAGCAGCACAUUGUUN	1692-1710	1690
400	GCUUGAUCAGGGCAACGUC	819	GACGUUGCCCUGAUCAAGC	1853-1871	1851
401	UCUUGAUCAGGGCAACGUC	820	GACGUUGCCCUGAUCAAGA	1853-1871	1851
402	NCUUGAUCAGGGCAACGUC	821	GACGUUGCCCUGAUCAAGN	1853-1871	1851

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
403	UCUUGAUCAGGGCAACGUN	822	NACGUUGCCCUGAUCAAGA	1853-1871	1851
404	NCUUGAUCAGGGCAACGUN	823	NACGUUGCCCUGAUCAAGN	1853-1871	1851
405	AGCUUGAUCAGGGCAACGU	824	ACGUUGCCCUGAUCAAGCU	1854-1872	1852
406	UGCUUGAUCAGGGCAACGU	825	ACGUUGCCCUGAUCAAGCA	1854-1872	1852
407	NGCUUGAUCAGGGCAACGU	826	ACGUUGCCCUGAUCAAGCN	1854-1872	1852
408	AGCUUGAUCAGGGCAACGN	827	NCGUUGCCCUGAUCAAGCU	1854-1872	1852
409	NGCUUGAUCAGGGCAACGN	828	NCGUUGCCCUGAUCAAGCN	1854-1872	1852
410	AGCUUGAUCAGGGCAACGU	829	ACGUUGCCCUGAUCAAICU	1854-1872	1852
411	UGCUUGAUCAGGGCAACGU	830	ACGUUGCCCUGAUCAAICA	1854-1872	1852
412	NGCUUGAUCAGGGCAACGU	831	ACGUUGCCCUGAUCAAICN	1854-1872	1852
413	AGCUUGAUCAGGGCAACGN	832	NCGUUGCCCUGAUCAAICU	1854-1872	1852
414	NGCUUGAUCAGGGCAACGN	833	NCGUUGCCCUGAUCAAICN	1854-1872	1852
415	UACACCAACUUGAAUGAAA	834	UUUCAUUCAAGUUGGUGUA	2257-2275	2255
416	NACACCAACUUGAAUGAAA	835	UUUCAUUCAAGUUGGUGUN	2257-2275	2255
417	UACACCAACUUGAAUGAAN	836	NUUCAUUCAAGUUGGUGUA	2257-2275	2255
418	NACACCAACUUGAAUGAAN	837	NUUCAUUCAAGUUGGUGUN	2257-2275	2255
419	UACACCAACUUGAAUGAAA	838	UUUCAUUCAAGUUGIUGUA	2257-2275	2255
420	NACACCAACUUGAAUGAAA	839	UUUCAUUCAAGUUGIUGUN	2257-2275	2255
421	UACACCAACUUGAAUGAAN	840	NUUCAUUCAAGUUGIUGUA	2257-2275	2255
422	NACACCAACUUGAAUGAAN	841	NUUCAUUCAAGUUGIUGUN	2257-2275	2255
423	CACUACUCCCCAGCUGAUU	842	AAUCAGCUGGGGAGUAGUG	2275-2293	2273
424	UACUACUCCCCAGCUGAUU	843	AAUCAGCUGGGGAGUAGUA	2275-2293	2273
425	NACUACUCCCCAGCUGAUU	844	AAUCAGCUGGGGAGUAGUN	2275-2293	2273

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
426	UACUACUCCCCAGCUGAUN	845	NAUCAGCUGGGGAGUAGUA	2275-2293	2273
427	NACUACUCCCCAGCUGAUN	846	NAUCAGCUGGGGAGUAGUN	2275-2293	2273
428	CACUACUCCCCAGCUGAUU	847	(A ^{2N})AUCAGCUGGGGAGUAGUG	2275-2293	2273
429	UACUACUCCCCAGCUGAUU	848	(A ^{2N})AUCAGCUGGGGAGUAGUA	2275-2293	2273
430	NACUACUCCCCAGCUGAUU	849	(A ^{2N})AUCAGCUGGGGAGUAGUN	2275-2293	2273
431	UCCACUACUCCCCAGCUGA	850	UCAGCUGGGGAGUAGUGGA	2277-2295	2275
432	NCCACUACUCCCCAGCUGA	851	UCAGCUGGGGAGUAGUGGN	2277-2295	2275
433	UCCACUACUCCCCAGCUGN	852	NCAGCUGGGGAGUAGUGGA	2277-2295	2275
434	NCCACUACUCCCCAGCUGN	853	NCAGCUGGGGAGUAGUGGN	2277-2295	2275
435	UCCACUACUCCCCAGCUGA	854	UCAGCUGGGGAGUAGUIGA	2277-2295	2275
436	NCCACUACUCCCCAGCUGA	855	UCAGCUGGGGAGUAGUIGN	2277-2295	2275
437	UCCACUACUCCCCAGCUGN	856	NCAGCUGGGGAGUAGUIGA	2277-2295	2275
438	NCCACUACUCCCCAGCUGN	857	NCAGCUGGGGAGUAGUIGN	2277-2295	2275
439	GACAUCCACUACUCCCCAG	858	CUGGGGAGUAGUGGAUGUC	2281-2299	2279
440	UACAUCCACUACUCCCCAG	859	CUGGGGAGUAGUGGAUGUA	2281-2299	2279
441	NACAUCCACUACUCCCCAG	860	CUGGGGAGUAGUGGAUGUN	2281-2299	2279
442	UACAUCCACUACUCCCCAN	861	NUGGGGAGUAGUGGAUGUA	2281-2299	2279
443	NACAUCCACUACUCCCCAN	862	NUGGGGAGUAGUGGAUGUN	2281-2299	2279
444	GACAUCCACUACUCCCCAG	863	CUGGGGAGUAGUGIAUGUC	2281-2299	2279
445	UACAUCCACUACUCCCCAG	864	CUGGGGAGUAGUGIAUGUA	2281-2299	2279
446	NACAUCCACUACUCCCCAG	865	CUGGGGAGUAGUGIAUGUN	2281-2299	2279
447	UACAUCCACUACUCCCCAN	866	NUGGGGAGUAGUGIAUGUA	2281-2299	2279
448	NACAUCCACUACUCCCCAN	867	NUGGGGAGUAGUGIAUGUN	2281-2299	2279

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
449	CAGACAUCCACUACUCCCC	868	GGGGAGUAGUGGAUGUCUG	2283-2301	2281
450	UAGACAUCCACUACUCCCC	869	GGGGAGUAGUGGAUGUCUA	2283-2301	2281
451	NAGACAUCCACUACUCCCC	870	GGGGAGUAGUGGAUGUCUN	2283-2301	2281
452	UAGACAUCCACUACUCCCN	871	NGGGAGUAGUGGAUGUCUA	2283-2301	2281
453	NAGACAUCCACUACUCCCN	872	NGGGAGUAGUGGAUGUCUN	2283-2301	2281
454	AACCCAAAUCCUCAUCUUG	873	CAAGAUGAGGAUUUGGGUU	2396-2414	2394
455	UACCCAAAUCCUCAUCUUG	874	CAAGAUGAGGAUUUGGGUA	2396-2414	2394
456	NACCCAAAUCCUCAUCUUG	875	CAAGAUGAGGAUUUGGGUN	2396-2414	2394
457	AACCCAAAUCCUCAUCUUN	876	NAAGAUGAGGAUUUGGGUU	2396-2414	2394
458	NACCCAAAUCCUCAUCUUN	877	NAAGAUGAGGAUUUGGGUN	2396-2414	2394
459	AACCCAAAUCCUCAUCUUG	878	CAAGAUGAGGAUUUGIGUU	2396-2414	2394
460	UACCCAAAUCCUCAUCUUG	879	CAAGAUGAGGAUUUGIGUA	2396-2414	2394
461	NACCCAAAUCCUCAUCUUG	880	CAAGAUGAGGAUUUGIGUN	2396-2414	2394
462	AACCCAAAUCCUCAUCUUN	881	NAAGAUGAGGAUUUGIGUU	2396-2414	2394
463	NACCCAAAUCCUCAUCUUN	882	NAAGAUGAGGAUUUGIGUN	2396-2414	2394
464	AAACCCAAAUCCUCAUCUU	883	AAGAUGAGGAUUUGGGUUU	2397-2415	2395
465	UAACCCAAAUCCUCAUCUU	884	AAGAUGAGGAUUUGGGUUA	2397-2415	2395
466	NAACCCAAAUCCUCAUCUU	885	AAGAUGAGGAUUUGGGUUN	2397-2415	2395
467	AAACCCAAAUCCUCAUCUN	886	NAGAUGAGGAUUUGGGUUU	2397-2415	2395
468	NAACCCAAAUCCUCAUCUN	887	NAGAUGAGGAUUUGGGUUN	2397-2415	2395
469	AAACCCAAAUCCUCAUCUU	888	AAGAUGAGGAUUUGIGUUU	2397-2415	2395
470	UAACCCAAAUCCUCAUCUU	889	AAGAUGAGGAUUUGIGUUA	2397-2415	2395
471	NAACCCAAAUCCUCAUCUU	890	AAGAUGAGGAUUUGIGUUN	2397-2415	2395

SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena antisentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID No.	Secuencia de base de cadena de sentido (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada el SEQ ID NO: 1	Posición del gen objetivo
472	AAACCCAAAUCCUCAUCUN	891	NAGAUGAGGAUUUGIGUUU	2397-2415	2395
473	NAACCCAAAUCCUCAUCUN	892	NAGAUGAGGAUUUGIGUUN	2397-2415	2395
474	UAGAAAACCCAAAUCCUCA	893	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	2401-2419	2399
475	NAGAAAACCCAAAUCCUCA	894	UGAGGAUUUGGGUUUUCUN	2401-2419	2399
476	UAGAAAACCCAAAUCCUCN	895	NGAGGAUUUGGGUUUUCUA	2401-2419	2399
477	NAGAAAACCCAAAUCCUCN	896	NGAGGAUUUGGGUUUUCUN	2401-2419	2399

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

[135] Las cadenas sentido y las cadenas antisentido del agente de ARNi CFB que comprenden o consisten en las secuencias de la Tabla 2 pueden ser nucleótidos modificados o nucleótidos no modificados. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi CFB que tienen las secuencias de cadena sentido y antisentido que comprenden o consisten en las secuencias en la Tabla 2 son todos o sustancialmente todos nucleótidos modificados.

[136] En algunas formas de realización, la cadena antisentido de un agente de ARNi de CFB descrito en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2. En algunas formas de realización, la cadena sentido de un agente de ARNi CFB descrito en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2.

[137] Tal como se usa en la presente, cada N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 puede seleccionarse independientemente de todas y cada una de las nucleobases (incluidas las que se encuentran tanto en nucleótidos modificados como no modificados). En algunas formas de realización, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es complementaria al nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas formas de realización, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que no es complementaria al nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas formas de realización, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es la misma que el nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas formas de realización, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es diferente del nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena.

[138] En la Tabla 3 se proporcionan determinadas cadenas antisentido del agente de ARNi CFB modificado, así como sus secuencias de nucleobases no modificadas subyacentes. Ciertas cadenas sentido del agente de ARNi modificado CFB, así como sus secuencias de nucleobases no modificadas subyacentes, se proporcionan en Tabla 4A o Tabla 4B. Al formar los agentes de ARNi CFB, cada uno de los nucleótidos en cada una de las secuencias de bases subyacentes enumeradas en las Tablas 3 y 4A y 4B, así como en la Tabla 2, anterior, puede ser un nucleótido modificado.

[139] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente se forman mediante la hibridación de una cadena antisentido con una cadena sentido. Una cadena sentido que

contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2 o la Tabla 4A o la Tabla 4B, se puede hibridar con cualquier cadena antisentido que contenga una secuencia enumerada en la Tabla 2 o la Tabla 3, siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad sobre una secuencia de 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contigua.

[140] En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente de iARN CFB comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2 o la Tabla 3.

[141] En algunas formas de realización, un agente de iARN CFB comprende o consiste en un dúplex que tiene las secuencias de nucleobases de la cadena sentido y la cadena antisentido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4A o Tabla 4B. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende o consiste en una secuencia dúplex preparada o proporcionada como una sal de sodio, sal mixta o un ácido libre.

[142] Los ejemplos de cadenas antisentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 3 y la Tabla 5C. Los ejemplos de cadenas sentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 4A, Tabla 4B y Tabla 5C.

[143] Tal como se utiliza en las Tablas 3, 4A, 4B y 5C, se utilizan las siguientes notaciones para indicar nucleótidos modificados y grupos de enlace:

A	=	adenosina-3'-fosfato;
C	=	citidina-3'-fosfato;
G	=	guanosina-3'-fosfato;
U	=	uridina-3'-fosfato
I	=	inosina-3'-fosfato
a	=	2'-O-metiladenosina-3'-fosfato
as	=	2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato
ass	=	2'-O-metiladenosina-3'-fosforoditioato
c	=	2'-O-metilcitidina-3'-fosfato
cs	=	2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato
css	=	2'-O-metilcitidina-3'-fosforoditioato
g	=	2'-O-metilguanosina-3'-fosfato
gs	=	2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato
gss	=	2'-O-metilguanosina-3'-fosforoditioato
t	=	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato
ts	=	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato
tss	=	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforoditioato

u	=	2'-O-metiluridina-3'-fosfato
us	=	2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato
uss	=	2'-O-metiluridina-3'-fosforoditioato
i	=	2'-O-metilinosina-3'-fosfato
is	=	2'-O-metilinosina-3'-fosforotioato
iss	=	2'-O-metilinosina-3'-fosforoditioato
Af	=	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Afs	=	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
Cf	=	2'-fluorocitidina-3'-fosfato
Cfs	=	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Gf	=	2'-fluoroguanosina-3'-fosfato
Gfs	=	2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato
Tf	=	2'-fluoro-5'-metiluridina-3'-fosfato
Tfs	=	2'-fluoro-5'-metiluridina-3'-fosforotioato
Uf	=	2'-fluorouridina-3'-fosfato
Ufs	=	2'-fluorouridina-3'-fosforotioato
dA	=	2'-desoxiadenosina-3'-fosfato
dAs	=	2'-desoxiadenosina-3'-fosforotioato
dAss	=	2'-desoxiadenosina-3'-fosforoditioato
dC	=	2'-desoxicitidina-3'-fosfato
dCs	=	2'-desoxicitidina-3'-fosforotioato
dCss	=	2'-desoxicitidina-3'-fosforoditioato
dG	=	2'-desoxiguanosina-3'-fosfato
dGS	=	2'-desoxiguanosina-3'-fosforotioato
dGss	=	2'-desoxiguanosina-3'-fosforoditioato
dT	=	2'-desoxi-5-metiluridina-3'-fosfato (o 2'-O-desoxitimidina-3'-fosfato)
dTs	=	2'-desoxi-5-metiluridina-3'-fosforotioato (o 2'-O-desoxitimidina-3'-fosforotioato)
dTss	=	2'-desoxi-5-metiluridina-3'-fosforoditioato (o 2'-O-desoxitimidina-3'-fosforoditioato)
A _{UNA}	=	2',3'-seco-adenosina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
A _{UNAS}	=	2',3'-seco-adenosina-3'-fosforotioato (véase Tabla 6)
C _{UNA}	=	2',3'-seco-citidina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
C _{UNAS}	=	2',3'-seco-citidina-3'-fosforotioato (véase Tabla 6)
G _{UNA}	=	2',3'-seco-guanosina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
G _{UNAS}	=	2',3'-seco-guanosina-3'-fosforotioato (véase Tabla 6)
U _{UNA}	=	2',3'-seco-uridina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
U _{UNAS}	=	2',3'-seco-uridina-3'-fosforotioato (véase Tabla 6)

a_2N	=	2'-O-metil-2-aminoadenosina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
a_2Ns	=	2'-O-metil-2-aminoadenosina-3'-fosforotioato (véase Tabla 6)
(invdA)	=	invertida (3'-3' enlazada) 2'-desoxiadenosina (véase Tabla 6)
(invAb)	=	desoxirribonucleótido abásico invertido (véase Tabla 6)
(invAb)s	=	desoxirribonucleótido abásico invertido-5'- fosforotioato (véase Tabla 6)
cPrpa	=	5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiladenosina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
cPrpas	=	5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiladenosina-3'- fosforotioato (véase Tabla 6)
cPrpu	=	5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina-3'-fosfato (véase Tabla 6)
cPrpus	=	5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina-3'- fosforotioato (véase Tabla 6)
NAG37	=	véase Tabla 6
NAG37s	=	véase Tabla 6

[144] Como entendería fácilmente el experto en la técnica, a menos que se indique lo contrario por la secuencia (tal como, por ejemplo, por un enlace fosforotioato "s"), cuando está presente en un oligonucleótido, los monómeros de nucleótidos están unidos mutuamente por enlaces 5'-3'-fosfodiéster. Como entendería claramente el experto en la técnica, la inclusión de un enlace fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificadas descritas en la presente reemplaza el enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos. Además, el experto en la técnica entendería fácilmente que el nucleótido terminal en el extremo 3' de una secuencia de oligonucleótidos dada típicamente tendría un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 3' respectiva del monómero dado en lugar de un resto fosfato *ex vivo*. Además, para las formas de realización descritas en la presente, cuando se observa la cadena respectiva 5' → 3', los residuos abásicos invertidos se insertan de modo que la posición 3' de la desoxirribosa esté unida en el extremo 3' del monómero precedente en la cadena respectiva (véase, por ejemplo, Tabla 6). Además, como el experto en la técnica entenderá y apreciará fácilmente, mientras que las estructuras químicas de fosforotioato representadas en la presente muestran típicamente el anión en el átomo de azufre, las invenciones descritas en la presente abarcan todos los tautómeros de fosforotioato y estructuras de resonancia (por ejemplo, donde el átomo de azufre tiene un doble enlace y el anión está en un átomo de oxígeno). A menos que se indique

expresamente lo contrario en el presente documento, dichos conocimientos del experto en la técnica se utilizan al describir los agentes de iARN de CFB y las composiciones de los agentes de iARN de CFB descritos en el presente documento.

[145] Determinados ejemplos de ligandos de direccionamiento, grupos de direccionamiento y grupos de unión utilizados con los agentes de iARN de CFB descritos en la presente se proporcionan a continuación en la Tabla 6. Más específicamente, los grupos de direccionamiento y los grupos de unión (que juntos pueden formar un ligando de direccionamiento) incluyen (NAG37) y (NAG37)s, para los cuales sus estructuras químicas se proporcionan a continuación en la Tabla 6. Cada cadena sentido y/o cadena antisentido puede tener cualquier ligando de direccionamiento, grupo de direccionamiento o grupo de enlace enumerados en la presente, así como otros grupos, conjugados con el extremo 5' y/o 3' de la secuencia.

Tabla 3. Agente de ARNi CFB Secuencias de cadena antisentido

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17115-AS	usAfsusCfuAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfuGfsc	897	UAUCUAGCACCAGGUAGAUGC	1267
AM17117-AS	usCfsasUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfaGfaUfsg	898	UCAUCUAGCACCAGGUAGAUG	1268
AM17119-AS	usCfscsAfuCfuAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfsu	899	UCCAUCUAGCACCAGGUAGAU	1269
AM17121-AS	asUfscsCfaUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfaGfsa	900	AUCCAUCUAGCACCAGGUAGA	1270
AM17123-AS	usGfsasUfcCfaUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfsa	901	UGAUCCAUCUAGCACCAGGUA	1271
AM17125-AS	usGfsusCfuGfaUfcCfaUfcUfaGfcAfcCfsa	902	UGUCUGAUCCAUCUAGCACCA	1272
AM17127-AS	asUfsgsCfuGfuCfuGfaUfcCfaUfcUfaGfsc	903	AUGCUGUCUGAUCCAUCUAGC	1273
AM17129-AS	usAfsusGfcCfaCfaGfaGfaCfuCfaGfaGfsa	904	UAUGCCACAGAGACUCAGAGA	1274
AM17131-AS	asAfsasGfuAfcUfcAfgAfcAfcCfaCfaGfsc	905	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17133-AS	usAfscsAfcCfaAfcUfuGfaAfuGfaAfaCfsg	906	UACACCAACUUGAAUGAAACG	1276
AM17135-AS	usAfscsUfaCfuCfcCfcAfgCfuGfaUfuAfsc	907	UACUACUCCCCAGCUGAUUAC	1277
AM17137-AS	usCfscsAfcUfaCfuCfcCfcAfgCfuGfaUfsc	908	UCCACUACUCCCCAGCUGAUC	1278
AM17139-AS	usAfscsAfuCfcAfcUfaCfuCfcCfcAfgCfsu	909	UACAUCCACUACUCCCCAGCU	1279
AM17141-AS	usAfsgsAfcAfuCfcAfcUfaCfuCfcCfcAfsg	910	UAGACAUCCACUACUCCCCAG	1280
AM17143-AS	asAfscsCfcAfaAfuCfcUfcAfuCfuUfgGfsa	911	AACCCAAAUCCUCAUCUUGGA	1281
AM17145-AS	asAfsasCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfcUfuGfsg	912	AAACCCAAAUCCUCAUCUUGG	1282
AM17147-AS	usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc	913	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17667-AS	usAfsgsAfaaacccaAfaUfcCfucausc	914	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17668-AS	usAfsgsaAfaaacccaAfaUfcCfucausc	915	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17669-AS	usAfsgsaaaAfcccaAfaUfcCfucausc	916	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17670-AS	usAfsgsaaaacCfcaAfaUfcCfucausc	917	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17671-AS	usAfsgsAfaAfacccaaaUfcCfucausc	918	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17672-AS	usAfsgsaaAfaccctaaaUfcCfucausc	919	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17673-AS	usAfsgsaaaaccctaaaUfcCfucausc	920	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17674-AS	usAfsgsaaaaccctAfaUfccucausc	921	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17675-AS	usAfsgsaAfaaccctaaaUfccucausc	922	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17676-AS	usAfsgAfaaacctcaAfaUfcCfucausc	923	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17677-AS	usAfgAfaaacctcaAfaUfcCfucausc	1429	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17681-AS	cPrpusAfsgsAfaaacctcaAfaUfcCfucausc	924	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM17683-AS	asGfsusGfuAfaCfcGfuCfaUfaGfcAfgUfsg	925	AGUGUAACCGUCAUAGCAGUG	1284
AM17685-AS	usUfsusGfaCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfgGfsc	926	UUUGACUAGACACUUUUUGGC	1285
AM17687-AS	asAfsgsUfuGfaCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfsg	927	AAGUUGACUAGACACUUUUUG	1286
AM17689-AS	usAfscsCfaUfaAfcUfuGfcCfaCfcUfuCfsu	928	UACCAUAACUUGCCACCUUCU	1287
AM17691-AS	usCfsasUfgUfuGfuGfcAfaUfcCfaUfcAfsg	929	UCAUGUUGUGCAAUCCAUCAG	1288
AM17693-AS	usCfsasUfcAfaUfgAfcAfgUfaAfuUfgGfsg	930	UCAUCAUGACAGUAAUUGGG	1289
AM17695-AS	usCfsasUfuGfaUfgUfuCfaCfuUfgGfuUfsc	931	UCAUUGAUGUUCACUUGGUUC	1290
AM17697-AS	usUfsgsCfuUfgUfgGfuAfaUfcGfgUfaCfsc	932	UUGCUUGUGGUAAUCGGUACC	1291
AM17699-AS	usGfsusUfgCfuUfgUfgGfuAfaUfcGfgUfsg	933	UGUUGCUUGUGGUAAUCGGUG	1292
AM17701-AS	usUfsgsAfgAfuCfuUfgGfcCfuGfcCfaUfsg	934	UUGAGAUCUUGGCCUGCCAUG	1293
AM17703-AS	usCfsusUfgAfuCfaGfgGfcAfaCfuUfcAfsc	935	UCUUGAUCAGGGCAACGUCAC	1294
AM17705-AS	asGfscsUfuGfaUfcAfgGfgCfaAfcGfuCfsa	936	AGCUUGAUCAGGGCAACGUCA	1295
AM17707-AS	usAfsasGfcCfaGfaAfgGfaCfaCfaCfuUfsc	937	UAAGCCAGAAGGACACACGUA	1296
AM17709-AS	asAfsasGfaGfaUfcUfcAfuCfaCfuCfaCfsa	938	AAAGAGAUCUCAUCACUCACA	1297
AM17711-AS	usGfsasAfaGfaGfaUfcUfcAfuCfaCfuCfsa	939	UGAAAGAGAUCUCAUCACUCA	1298
AM17713-AS	usAfscsAfuGfaAfgGfaGfuCfuUfgGfcAfsg	940	UACAUGAAGGAGUCUUGGCAG	1299

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17715-AS	usCfsgsUfaCfaUfgAfaGfgAfgUfcUfuGfsg	941	UCGUACAUGAAGGAGUCUUGG	1300
AM17717-AS	usUfsgsUfcGfuAfcAfuGfaAfgGfaGfuCfsu	942	UUGUCGUACAUGAAGGAGUCU	1301
AM17719-AS	asUfscsGfaCfuCfcUfuCfuAfuGfgUfcUfsc	943	AUCGACUCCUUCUAUGGUCUC	1302
AM17721-AS	usCfsasGfgUfaGfaUfgUfuCfaUfgGfaGfsc	944	UCAGGUAGAUGUUCAUGGAGC	1303
AM17723-AS	usCfsusAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfuGfuUfsc	945	UCUAGCACCAGGUAGAUGUUC	1304
AM17725-AS	usCfscsCfaAfuGfcUfgUfcUfgAfuCfcAfsc	946	UCCCAAUGCUGUCUGAUCCAC	1305
AM17727-AS	usGfsasCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfgGfcUfsc	947	UGACUAGACACUUUUUGGCUC	1306
AM17729-AS	asCfscsAfuAfaCfuUfgCfcAfcCfuUfcUfsc	948	ACCAUAACUUGCCACCUUCUC	1307
AM17731-AS	usUfsusGfgCfuUfcAfcAfcCfaUfaAfcUfsc	949	UUUGGCUUCACACCAUAACUC	1308
AM17733-AS	usCfsasUfcAfuGfcUfgUfaCfaCfuGfcCfsu	950	UCAUCAUGCUGUACACUGCCU	1309
AM17735-AS	usCfsasAfuGfaCfaGfuAfaUfuGfgGfuCfsc	951	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM17737-AS	asUfscsAfaUfgAfcAfgUfaAfuUfgGfgUfsc	952	AUCAAUGACAGUAAUUGGGUC	1311
AM17739-AS	usGfsgsAfuCfuCfaUfcAfaUfgAfcAfgUfsg	953	UGGAUCUCAUCAUGACAGUG	1312
AM17741-AS	usAfsagsAfcAfuCfcAfgAfuAfaUfcCfuCfsc	954	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCC	1313
AM17743-AS	asAfsasCfaCfaUfaGfaCfaUfcCfaGfaUfsg	955	AAACACAUAGACAUCCAGAUG	1314
AM17745-AS	usCfsasAfaCfaCfaUfaGfaCfaUfcCfaGfsa	956	UCAAACACAUAGACAUCCAGA	1315
AM17747-AS	asAfsasGfcAfuUfgAfuGfuUfcAfcUfuGfsg	957	AAAGCAUUGAUGUUCACUUGG	1316
AM17749-AS	asGfscsCfaAfaGfcAfuUfgAfuGfuUfcAfsc	958	AGCCAAAGCAUUGAUGUUCAC	1317
AM17751-AS	usAfsasGfcCfaAfaGfcAfuUfgAfuGfuUfsc	959	UAAGCCAAAGCAUUGAUGUUC	1318
AM17753-AS	usGfsusUfgCfuCfaUfuGfuCfuUfuCfuUfsg	960	UGUUGCUCAUUGUCUUUCUUG	1319
AM17755-AS	asCfsasUfgUfuGfcUfcAfuUfgUfcUfuUfsc	961	ACAUGUUGCUCAUUGUCUUUC	1320
AM17757-AS	asGfscsAfcAfaAfgUfaCfuCfaGfaCfaCfsc	962	AGCACAAAGUACUCAGACACC	1321
AM17759-AS	usAfsagsCfaCfaAfaGfuAfcUfcAfgAfcAfsc	963	UAGCACAAAGUACUCAGACAC	1322

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17761-AS	asAfsasCfaAfuGfuGfcUfgCfuGfuCfaGfsc	964	AAACAAUGUGCUGCUGUCAGC	1323
AM17762-AS	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	965	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17763-AS	asAfsasgUfacucagAfcAfcCfacagsc	966	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17764-AS	asAfsasguaCfucagAfcAfcCfacagsc	967	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17765-AS	asAfsasguacuCfagAfcAfcCfacagsc	968	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17766-AS	asAfsasGfuAfcucagacAfcCfacagsc	969	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17767-AS	asAfsasguAfcucagacAfcCfacagsc	970	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17768-AS	asAfsasguacucagAfcAfccacagsc	971	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17769-AS	asAfsasguacucagacAfcCfacagsc	972	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17770-AS	asAfsasgUfacucagacAfccacagsc	973	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17771-AS	asAfsaGfuacucagAfcAfcCfacagsc	974	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17772-AS	asAfaGfuacucagAfcAfcCfacagssc	975	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM17776-AS	cPrpasAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	976	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18396-AS	usAfgaAfaacccaAfaUfcCfucaussc	977	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM18397-AS	usAfgaaaacccaAfaUfccucaussc	978	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM18482-AS	asAfsaguacuCfagAfcAfcCfacagsc	979	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18483-AS	asAfsagUfacucagacAfccacagsc	980	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18484-AS	dAssAfsaguacuCfagAfcAfcCfacagsc	981	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18485-AS	dAssAfsagUfacucagacAfccacagsc	982	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18618-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	983	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM18619-AS	dAssAfaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	984	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19035-AS	dTssAfgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	985	TAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1420
AM19036-AS	usAfsgsadAaacccaAfaUfcCfucausc	986	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM19037-AS	usAfsgsadAaaccadAaUfcCfucausc	987	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19038-AS	usAfsgsadAaaccadAaUfcdCucausc	988	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19039-AS	usdAsgsadAaaccadAaUfcdCucausc	989	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19040-AS	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	990	UAGAAAACCCAAATCCUCAUC	1421
AM19041-AS	dTssdAgadAaaccadAaUfcdCucausc	991	TAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1420
AM19045-AS	usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucacsc	992	UAGAAAACCCAAAUCCUCACC	1324
AM19047-AS	usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucagsc	993	UAGAAAACCCAAAUCCUCAGC	1325
AM19111-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	994	UAAGUACUCAGACACCACAGC	1326
AM19112-AS	asAfsaguadCucagAfcAfcCfacagsc	995	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19113-AS	asAfsaguadCucagdAcAfdCacagsc	996	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19114-AS	asdAsaguadCucagdAcAfdCacagsc	997	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19115-AS	asdAsaguadCucagdAcdAcdCacagsc	998	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19116-AS	asdAsaguaCfucagAfdAcCfacagsc	999	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19118-AS	asAfsaguaCUNAucagAfcAfcCfacagsc	1000	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19217-AS	asGfsasAfaAfcCfcAfaAfuCfcUfcAfuCfsu	1001	AGAAAACCCAAAUCCUCAUCU	1327
AM19273-AS	cPrpusAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1002	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19274-AS	cPrpasAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	1003	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275
AM19316-AS	dTssAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1004	TAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1420
AM19348-AS	usdAsgsadAadAcccadAaUfccucausc	1005	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19349-AS	usdAsgsadAaacdCcadAaUfccucausc	1006	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19350-AS	usdAsgsaaadAcdCcadAaUfccucausc	1007	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19040-AS	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	UAGAAAACCCAAATCCUCAUC	1421
AM19543-AS	usAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucsa	1009	UAGAAAACCCAAAUCCUCA	474

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM19667-AS	usAfsaguaCfuuagAfcAfcCfacagsc	1010	UAAGUACUAGACACCACAGC	1329
AM19668-AS	usAfsaguaCfucagAfuAfcCfacagsc	1011	UAAGUACUCAGAUACCACAGC	1330
AM19669-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfuCfacagsc	1012	UAAGUACUCAGACAUCACAGC	1331
AM19670-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc	1013	UAAGUACUCAGACACUACAGC	1332
AM19671-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1014	UAAGUACUCAGACACCAUAGC	1333
AM19688-AS	usCfsasaUfgacaguAfaUfuGfggucsc	1015	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19689-AS	usCfsasaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1016	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19690-AS	usCfsasaugacAfguAfaUfuGfggucsc	1017	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19691-AS	usCfsasaugaCfaguuaUfuggguCfsc	1018	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19692-AS	usCfsasaugAfcaguuaUfugggucsc	1019	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19693-AS	usCfsasaugacAfguaaUfugggucsc	1020	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19694-AS	usCfsasaUfgAUNAcaguAfaUfuGfggucsc	1021	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19695-AS	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1022	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19696-AS	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucssc	1023	UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1310
AM19700-AS	dTssCfsasaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1024	TCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1422
AM19894-AS	dTssAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1025	TAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1420
AM19895-AS	dTssAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucaussc	1026	TAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1420
AM19896-AS	UfssAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1027	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19897-AS	UfssAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucaussc	1028	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19898-AS	UfssAfgaAfaacccaAfaUfcCfucaussc	1029	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM19928-AS	isAfsgsaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1030	IAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1334
AM20011-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsa	1031	AAAGUACUCAGACACCACA	359
AM20012-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacasgsc	1032	AAAGUACUCAGACACCACAGC	1275

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM20014-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacgsgsc	1033	AAAGUACUCAGACACCACGGC	1336
AM20016-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccsgsc	1034	AAAGUACUCAGACACCACCGC	1337
AM20021-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1035	UAAGUACUCAGACACCAUAGC	1333
AM20022-AS	ussAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1036	UAAGUACUCAGACACCAUAGC	1333
AM20023-AS	ussAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1037	UAAGUACUCAGACACCAUAGC	1333
AM20024-AS	dTssAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1038	TAAGUACUCAGACACCAUAGC	1423
AM20025-AS	cPrpusAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1039	UAAGUACUCAGACACCAUAGC	1333
AM20062-AS	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1040	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20063-AS	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucacsc	1041	UAGAAAACCCAAAUCCUCACC	1324
AM20064-AS	usAfsgadAaacccaAfaUfcCfucausc	1042	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20065-AS	usAfsgaaaAfcccaAfaUfcCfucausc	1043	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20066-AS	usAfsgaaaAfcccaAfaUfcCfucacsc	1044	UAGAAAACCCAAAUCCUCACC	1324
AM20067-AS	usAfsgaadAcccaAfaUfcCfucausc	1045	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20069-AS	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1046	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20070-AS	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucacsc	1047	UAGAAAACCCAAAUCCUCACC	1324
AM20071-AS	ussAfsgadAaacccaAfaUfcCfucausc	1048	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20072-AS	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucaussc	1049	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20073-AS	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucacssc	1050	UAGAAAACCCAAAUCCUCACC	1324
AM20074-AS	ussAfsgadAaacccaAfaUfcCfucaussc	1051	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20192-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1052	AAAGUACUCAGACACCACC	1338
AM20194-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsg	1053	AAAGUACUCAGACACCACG	1339
AM20196-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsa_2N	1054	AAAGUACUCAGACACCAC(A ^{2N})	1340
AM20197-AS	cPrpasAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1055	AAAGUACUCAGACACCACC	1338

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM20199-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1056	UAAGUACUCAGACACCACC	1341
AM20200-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfascsc	1057	AAAGUACUCAGACACCACC	1338
AM20201-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccsgssc	1058	AAAGUACUCAGACACCACCGC	1337
AM20202-AS	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccgssc	1059	AAAGUACUCAGACACCACCGC	1337
AM20203-AS	usAfsagaAfaacccaAfaUfcCfucsa	1060	UAGAAAACCCAAAUCCUCA	474
AM20204-AS	usAfsagaAfaacccaAfaUfcCfucasusc	1061	UAGAAAACCCAAAUCCUCAUC	1283
AM20206-AS	usAfsagaAfaacccaAfaUfcCfuccsusc	1062	UAGAAAACCCAAAUCCUCCUC	1342
AM20208-AS	usAfsagaAfaacccaAfaUfcCfucgsusc	1063	UAGAAAACCCAAAUCCUCGUC	1343
AM20332-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcdTacagsc	1064	UAAGUACUCAGACACTACAGC	1424
AM20333-AS	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfadTagsc	1065	UAAGUACUCAGACACCATAGC	1425
AM20425-AS	isAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	1066	IAAGUACUCAGACACCACAGC	1344
AM20494-AS	usAfsaguaCfucacAfcAfcUfacagsc	1067	UAAGUACUCACACACUACAGC	1345
AM20496-AS	usAfsagucCfucacAfcAfcAfacagsc	1068	UAAGUCCUCACACACAACAGC	1346
CA004415	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsu	1430	AAAGUACUCAGACACCACAGU	1437
CA915944	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1431	UAAGUACUCAGACACCACC	1341

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

Tabla 4A. Secuencias de cadena sentido del agente de iARN de CFB

ID de cadena antisentido:	Cadena de sentido modificado (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17114-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaucuacCfUfGfgugcuagauas(invAb)	1069	GCAUCUACCUGGUGCUAGAUUA	1347
AM17116-SS	(NAG37)s(invAb)scaucuaccUfGfGfugcuagaugas(invAb)	1070	CAUCUACCUGGUGCUAGAUGA	1348
AM17118-SS	(NAG37)s(invAb)saucuaccUfGfGfugcuagaugas(invAb)	1071	AUCUACCUGGUGCUAGAUIGA	1349
AM17120-SS	(NAG37)s(invAb)sucuaccugGfUfGfGfugcuagaugas(invAb)	1072	UCUACCUGGUGCUAGAUIGAU	1350
AM17122-SS	(NAG37)s(invAb)suaccugguGfCfUfagauiaucas(invAb)	1073	UACCUGGUGCUAGAUIGAUCA	1351
AM17124-SS	(NAG37)s(invAb)suggugcuaGfAfUfGfGfagauiaucas(invAb)	1074	UGGUGCUAGAUUGGAUCAIACA	1352
AM17126-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuagaugGfAfUfcagacaicaus(invAb)	1075	GCUAGAUUGGAUCAGACAICAU	1353
AM17128-SS	(NAG37)s(invAb)sucucugagUfCfUfcugugicaugas(invAb)	1076	UCUCUGAGUCUCUGUGICAUA	1354
AM17130-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfGfagauiaucas(invAb)	1077	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM17132-SS	(NAG37)s(invAb)scguuucauUfCfAfaguugiugas(invAb)	1078	CGUUUCAUUAAGUUGIUGUA	1356
AM17134-SS	(NAG37)s(invAb)sgua_2NaucagCfUfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1079	GUA(A ^{2N})UCAGCUGGGGAGUAGUA	1357
AM17136-SS	(NAG37)s(invAb)sgaucagcuGfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1080	GAUCAGCUGGGGAGUAGUIGA	1358
AM17138-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuggggAfGfUfagauiaugas(invAb)	1081	AGCUGGGGAGUAGUGIAUGUA	1359
AM17140-SS	(NAG37)s(invAb)scuggggagUfAfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1082	CUGGGGAGUAGUGGAUGUCUA	1360
AM17142-SS	(NAG37)s(invAb)succaagauGfAfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1083	UCCAAGAUGAGGAUUUGIGUU	1361
AM17144-SS	(NAG37)s(invAb)sccaagaugAfGfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1084	CCAAGAUGAGGAUUUGIGUUU	1362
AM17146-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfGfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1085	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17678-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1086	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17679-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfgGfGfGfGfagauiaugas(invAb)	1087	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363

ID de cadena antisentido:	Cadena de sentido modificado (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17680-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfggguuuuucas(invAb)	1088	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17682-SS	(NAG37)s(invAb)scacugcuaUfGfAfcgguuacacus(invAb)	1089	CACUGCUAUGACGGUUACACU	1364
AM17684-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaaaaaGfUfGfucuagucaas(invAb)	1090	GCCAAAAAGUGUCUAGUCAAA	1365
AM17686-SS	(NAG37)s(invAb)sca_2NaaaaguGfUfCfuagucaacuus(invAb)	1091	C(A ^{2N})AAAAGUGUCUAGUCAACUU	1366
AM17688-SS	(NAG37)s(invAb)sagaaggugGfCfAfaguuaugguas(invAb)	1092	AGAAGGUGGCAAGUUAUGGUA	1367
AM17690-SS	(NAG37)s(invAb)scugauggaUfUfGfcacaacaugas(invAb)	1093	CUGAUGGAUUGCACAACAUGA	1368
AM17692-SS	(NAG37)s(invAb)scceaauuaCfUfGfucuuugaugas(invAb)	1094	CCCAAUUACUGUCAUUGAUGA	1369
AM17694-SS	(NAG37)s(invAb)sgaaccaagUfGfAfacaucacaugas(invAb)	1095	GAACCAAGUGAACAUCAAUGA	1370
AM17696-SS	(NAG37)s(invAb)sgguaccgaUfUfAfccacaaicaas(invAb)	1096	GGUACCGAUUACCACAAICAA	1371
AM17698-SS	(NAG37)s(invAb)scaccgauuAfCfCfacaicaacas(invAb)	1097	CACCGAUUACCACAAICAACA	1372
AM17700-SS	(NAG37)s(invAb)scauggcagGfCfCfaagaucucaas(invAb)	1098	CAUGGCAGGCCAAGAUCUCAA	1373
AM17702-SS	(NAG37)s(invAb)sgugacguuGfCfCfcugaucaagas(invAb)	1099	GUGACGUUGCCCUGAUCAAGA	1374
AM17704-SS	(NAG37)s(invAb)sugacguugCfCfCfugaucaaicus(invAb)	1100	UGACGUUGCCCUGAUCAAICU	1375
AM17706-SS	(NAG37)s(invAb)suacgugugUfCfCfuucugicuuas(invAb)	1101	UACGUGUGUCCUUCUGICUUA	1376
AM17708-SS	(NAG37)s(invAb)sugugagugAfUfGfagaucucuuus(invAb)	1102	UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	1377
AM17710-SS	(NAG37)s(invAb)sugagugauGfAfGfaucucuuucas(invAb)	1103	UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCA	1378
AM17712-SS	(NAG37)s(invAb)scugccaagAfCfUfccuucauguas(invAb)	1104	CUGCCAAGACUCCUUCAUGUA	1379
AM17714-SS	(NAG37)s(invAb)sccaagacuCfCfUfucauguacias(invAb)	1105	CCAAGACUCCUUCAUGUACIA	1380
AM17716-SS	(NAG37)s(invAb)sagacuccuUfCfAfuguaciacaas(invAb)	1106	AGACUCCUUCAUGUACIACAA	1381
AM17718-SS	(NAG37)s(invAb)sgagaccuAfGfAfaggaiucgaus(invAb)	1107	GAGACCAUAGAAGGAIUCGAU	1382
AM17720-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuccaugAfAfCfaucuiacuias(invAb)	1108	GCUCCAUGAACAUCUACCUIA	1383

ID de cadena antisentido:	Cadena de sentido modificado (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17722-SS	(NAG37)s(invAb)sgaacaucaAfCfCfugguicuagas(invAb)	1109	GAACAUCUACCUUGGUICUAGA	1384
AM17724-SS	(NAG37)s(invAb)sguggaucaGfAfCfagcauugigas(invAb)	1110	GUGGAUCAGACAGCAUUGIGA	1385
AM17726-SS	(NAG37)s(invAb)sgagccaaaAfAfGfugucuaiucas(invAb)	1111	GAGCCAAAAAGUGUCUAIUCA	1386
AM17728-SS	(NAG37)s(invAb)sgagaagguGfGfCfaaguuauuggus(invAb)	1112	GAGAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1387
AM17730-SS	(NAG37)s(invAb)sgaguuaugGfUfGfugaaiccaas(invAb)	1113	GAGUUAUGGUGUGAAICCAAA	1388
AM17732-SS	(NAG37)s(invAb)saggcagugUfAfCfagcaugaugas(invAb)	1114	AGGCAGUGUACAGCAUGAUGA	1389
AM17734-SS	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucuauugas(invAb)	1115	GGACCCAAUACUGUCAUUGA	1390
AM17736-SS	(NAG37)s(invAb)sgaccaauUfAfCfugucuauugaus(invAb)	1116	GACCCAAUACUGUCAUUGAU	1391
AM17738-SS	(NAG37)s(invAb)scacugucaUfUfGfauaiauccas(invAb)	1117	CACUGUCAUUGAUGAIAUCCA	1392
AM17740-SS	(NAG37)s(invAb)sggaggauuAfUfCfuggaugucuas(invAb)	1118	GGAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	1393
AM17742-SS	(NAG37)s(invAb)scaucuggaUfGfUfcuauguguuus(invAb)	1119	CAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1394
AM17744-SS	(NAG37)s(invAb)sucuggaugUfCfUfauguguuugas(invAb)	1120	UCUGGAUGUCUAUGUGUUUGA	1395
AM17746-SS	(NAG37)s(invAb)sccaagugaAfCfAfucaaugcuuus(invAb)	1121	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	1396
AM17748-SS	(NAG37)s(invAb)sgugaacauCfAfAfugcuuugicus(invAb)	1122	GUGAACAUCAAUGCUUUGICU	1397
AM17750-SS	(NAG37)s(invAb)sgaacaucaAfUfGfcuuugicuuas(invAb)	1123	GAACAUCAAUGCUUUGICUUA	1398
AM17752-SS	(NAG37)s(invAb)scaagaaagAfCfAfaugaicaacas(invAb)	1124	CAAGAAAGACAAUGAICAACA	1399
AM17754-SS	(NAG37)s(invAb)sga_2NaagacaAfUfGfagcaacaugus(invAb)	1125	G(A ^{2N})AAGACAAUGAGCAACAUGU	1400
AM17756-SS	(NAG37)s(invAb)sggugucugAfGfUfacuuuguicus(invAb)	1126	GGUGUCUGAGUACUUUGUICU	1401
AM17758-SS	(NAG37)s(invAb)sgugucugaGfUfAfcuuuguicuas(invAb)	1127	GUGUCUGAGUACUUUGUICUA	1402
AM17760-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugacagCfAfGfcacauuguuus(invAb)	1128	GCUGACAGCAGCACAUUGUUU	1403
AM17773-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfuCfUfgaguacuuus(invAb)	1129	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355

ID de cadena antisentido:	Cadena de sentido modificado (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17774-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfuCfuGfaguacuuus(invAb)	1130	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM17775-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM19042-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuuGfgguuuucuas(invAb)	1132	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19043-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuudGggguuuucuas(invAb)	1133	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19044-SS	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1134	GGUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1404
AM19046-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1135	GCUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1405
AM19110-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	1406
AM19117-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguggudGudCugaguacuuus(invAb)	1137	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM19216-SS	(NAG37)s(invAb)saugaggaAfUfUfuggguuuucus(invAb)	1138	AGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	1407
AM19351-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfggguuuucuas(invAb)	1139	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19352-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUuUfggguuuucuas(invAb)	1140	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19353-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUggguuuucuas(invAb)	1141	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19354-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuUfggguuuucuas(invAb)	1142	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19355-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfudTggguuuucuas(invAb)	1143	GAUGAGGAUUTGGGUUUUCUA	1427
AM19356-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTudTggguuuucuas(invAb)	1144	GAUGAGGATUTGGGUUUUCUA	1428
AM19357-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUudTggguuuucuas(invAb)	1145	GAUGAGGAUUTGGGUUUUCUA	1427
AM19358-SS	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuUggguuuucuas(invAb)	1146	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19544-SS	(NAG37)s(invAb)sugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1147	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1408
AM19545-SS	(NAG37)susaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1148	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1408
AM19672-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb)	1149	GCUGUGGUGUUUGAGUACUUA	1409
AM19697-SS	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfuAfcugucauugas(invAb)	1150	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390

ID de cadena antisentido:	Cadena de sentido modificado (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM19698-SS	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfuAfCfugucauugas(invAb)	1151	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390
AM19699-SS	(NAG37)s(invAb)sggacccAfaUfuAfcugucauugas(invAb)	1152	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390
AM20010-SS	(NAG37)s(invAb)sugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1153	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1410
AM20013-SS	(NAG37)s(invAb)scgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1154	CGUGGUGUCUGAGUACUUU	1411
AM20015-SS	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155	GGUGGUGUCUGAGUACUUU	1412
AM20020-SS	(NAG37)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1156	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	1406
AM20068-SS	(NAG37)s(invAb)sggugagGfaUfuUfggguuuuucas(invAb)	1157	GGUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1404
AM20191-SS	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1158	GGUGGUGUCUGAGUACUUU	1412
AM20193-SS	(NAG37)scsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1159	CGUGGUGUCUGAGUACUUU	1411
AM20195-SS	(NAG37)susgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1160	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1410
AM20198-SS	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1161	GGUGGUGUCUGAGUACUUA	1413
AM20205-SS	(NAG37)s(invAb)sggaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1162	GGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1414
AM20207-SS	(NAG37)s(invAb)scgaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1163	CGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1415
AM20330-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1164	GCUGUAGUGUCUGAGUACUUA	1416
AM20331-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuaugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1165	GCUAUGGUGUCUGAGUACUUA	1417
AM20493-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfGfugaguacuuas(invAb)	1166	GCUGUGGUGUGUGAGUACUUA	1418
AM20495-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguuguGfUfGfugaggacuuas(invAb)	1167	GCUGUUGUGUGUGAGGACUUA	1419
CS004414	(NAG37)s(invAb)sacugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1433	ACUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1438
CS006373	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1434	GGUGGUGUCUGAGUACUUA	1413

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

Tabla 4B. Secuencias de cadena sentido del agente de ARNi de CFB (mostradas sin dirigirse al ligando y tapas finales abásicas invertidas)

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17114-SS-NL	gcaucuacCfUfGfgugcuagaua	1168	GCAUCUACCUGGUGCUAGAU A	1347
AM17116-SS-NL	caucuaccUfGfGfgcuagauga	1169	CAUCUACCUGGUGCUAGAUGA	1348
AM17118-SS-NL	aucuaccuGfGfUfgcuagauiga	1170	AUCUACCUGGUGCUAGAUIGA	1349
AM17120-SS-NL	ucuaccugGfUfGfGcuagauigau	1171	UCUACCUGGUGCUAGAUIGAU	1350
AM17122-SS-NL	uaccugguGfCfUfagauigauca	1172	UACCUGGUGCUAGAUGIAUCA	1351
AM17124-SS-NL	uggugcuaGfAfUfggaucaiaaca	1173	UGGUGCUAGAUGGAUCAIACA	1352
AM17126-SS-NL	gcuagaugGfAfUfcagacaicau	1174	GCUAGAUGGAUCAGACAICAU	1353
AM17128-SS-NL	ucucugagUfCfUfcugugicaua	1175	UCUCUGAGUCUCUGUGICAUA	1354
AM17130-SS-NL	gcugugguGfUfCfugaguacuuu	1176	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM17132-SS-NL	cguuucauUfCfAfaguugiugua	1177	CGUUUCAUUCAAGUUGIUGUA	1356
AM17134-SS-NL	gua_2NaucagCfUfGfgggaguagua	1178	GUA(A ^{2N})UCAGCUGGGGAGUAGUA	1357
AM17136-SS-NL	gaucagcuGfGfGfgaguaguiga	1179	GAUCAGCUGGGGAGUAGUIGA	1358
AM17138-SS-NL	agcuggggAfGfUfagugiaugua	1180	AGCUGGGGAGUAGUGIAUGUA	1359
AM17140-SS-NL	cuggggagUfAfGfuggaugucua	1181	CUGGGGAGUAGUGGAUGUCUA	1360
AM17142-SS-NL	uccaagauGfAfGfgauuugiguu	1182	UCCAAGAUGAGGAUUUGIGUU	1361
AM17144-SS-NL	ccaagaugAfGfGfauuugiguuu	1183	CCAAGAUGAGGAUUUGIGUUU	1362
AM17146-SS-NL	gaugaggaUfUfUfggguuuucua	1184	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17678-SS-NL	gaugaggaUfuUfGfgguuuucua	1185	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17679-SS-NL	gaugaggaUfuUfgGfguuuucua	1186	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17680-SS-NL	gaugagGfaUfuUfggguuuucua	1187	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM17682-SS-NL	cacugcuaUfGfAfcgguuacacu	1188	CACUGCUAUGACGGUUACACU	1364
AM17684-SS-NL	gccaaaaGfUfGfucuagucaaa	1189	GCCAAAAAGUGUCUAGUCAAA	1365
AM17686-SS-NL	ca_2NaaaaguGfUfCfuagucaacuu	1190	C(A ^{2N})AAAAGUGUCUAGUCAACUU	1366
AM17688-SS-NL	agaaggugGfCfAfaguuauggua	1191	AGAAGGUGGCAAGUUAUGGUA	1367
AM17690-SS-NL	cugauggaUfUfGfcacaacauga	1192	CUGAUGGAUUGCACAACAUGA	1368
AM17692-SS-NL	cccaauuaCfUfGfucauugauga	1193	CCCAAUUACUGUCAUUGAUGA	1369
AM17694-SS-NL	gaaccaagUfGfAfacaucacauga	1194	GAACCAAGUGAACAUCAAUGA	1370
AM17696-SS-NL	gguaaccgaUfUfAfccacaaicaa	1195	GGUACCGAUUACCACAAICAA	1371
AM17698-SS-NL	caccgauuAfCfCfacaicaaca	1196	CACCGAUUACCACAAICAACA	1372
AM17700-SS-NL	cauggcagGfCfCfaagaucucua	1197	CAUGGCAGGCCAAGAUCUCAA	1373
AM17702-SS-NL	gugacguuGfCfCfcugaucaaga	1198	GUGACGUUGCCCUGAUCAAGA	1374
AM17704-SS-NL	ugacguugCfCfCfugaucaaicu	1199	UGACGUUGCCCUGAUCAAICU	1375
AM17706-SS-NL	uacgugugUfCfCfuucugicuaa	1200	UACGUGUGUCCUUCUGICUUA	1376
AM17708-SS-NL	ugugagugAfUfGfagaucucuuu	1201	UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	1377
AM17710-SS-NL	ugagugauGfAfGfaucucuuuca	1202	UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCA	1378
AM17712-SS-NL	cugccaagAfCfUfccuucaugua	1203	CUGCCAAGACUCCUUCAUGUA	1379
AM17714-SS-NL	ccaagacuCfCfUfucauguacia	1204	CCAAGACUCCUUCAUGUACIA	1380
AM17716-SS-NL	agacuccuUfCfAfuguaciaca	1205	AGACUCCUUCAUGUACIACAA	1381
AM17718-SS-NL	gagaccuAfGfAfaggaiucgau	1206	GAGACCAUAGAAGGAIUCGAU	1382
AM17720-SS-NL	gcuccaugAfAfCfaucuaucua	1207	GCUCCAUGAACAUCUACCUA	1383

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17722-SS-NL	gaacauCuAfCfCfugguicuaga	1208	GAACAUCUACCUGGUICUAGA	1384
AM17724-SS-NL	guggauCaGfAfCfagcauugiga	1209	GUGGAUCAGACAGCAUUGIGA	1385
AM17726-SS-NL	gagccaaaAfAfGfugucuaiuca	1210	GAGCCAAAAGUGUCUAIUCA	1386
AM17728-SS-NL	gagaagguGfGfCfaaguuauaggu	1211	GAGAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1387
AM17730-SS-NL	gaguuaugGfUfGfugaaiccaaa	1212	GAGUUAUGGUGUGAAICCAAA	1388
AM17732-SS-NL	aggcagugUfAfCfagcaugauga	1213	AGGCAGUGUACAGCAUGAUGA	1389
AM17734-SS-NL	ggacccaaUfUfAfcugucuauuga	1214	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390
AM17736-SS-NL	gacccaauUfAfCfugucuauugau	1215	GACCCAAUUACUGUCAUUGAU	1391
AM17738-SS-NL	cacugucaUfUfGfaugaiaucca	1216	CACUGUCAUUGAUGAIAUCCA	1392
AM17740-SS-NL	ggaggauuAfUfCfuggaugucua	1217	GGAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	1393
AM17742-SS-NL	caucuggaUfGfUfcuauguguuu	1218	CAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1394
AM17744-SS-NL	ucuggaugUfCfUfauguguuuga	1219	UCUGGAUGUCUAUGUGUUUGA	1395
AM17746-SS-NL	ccaagugaAfCfAfucaaugcuuu	1220	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	1396
AM17748-SS-NL	gugaacauCfAfAfugcuuugicu	1221	GUGAACAUCAAUGCUUUGICU	1397
AM17750-SS-NL	gaacauCaAfUfGfcuuugicuua	1222	GAACAUCAAUGCUUUGICUUA	1398
AM17752-SS-NL	caagaaagAfCfAfaugaicaaca	1223	CAAGAAAGACAAUGAICAACA	1399
AM17754-SS-NL	ga_2NaagacaAfUfGfagcaacaugu	1224	G(A ^{2N})AAGACAAUGAGCAACAUGU	1400
AM17756-SS-NL	ggugucugAfGfUfacuuuguicu	1225	GGUGUCUGAGUACUUUGUICU	1401
AM17758-SS-NL	gugucugaGfUfAfcuuuguicua	1226	GUGUCUGAGUACUUUGUICUA	1402
AM17760-SS-NL	gcugacagCfAfGfcacauuguuu	1227	GCUGACAGCAGCACAUGUUU	1403
AM17773-SS-NL	gcugugguGfuCfUfgaguacuuu	1228	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM17774-SS-NL	gcugugguGfuCfuGfaguacuuu	1229	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM17775-SS-NL	gcugugGfuGfuCfugaguacuuu	1230	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM19042-SS-NL	gaugaggaUfuUfGfgguuuucua	1231	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19043-SS-NL	gaugaggadTuudGgguuuuucua	1232	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19044-SS-NL	ggugaggaUfuUfGfgguuuucua	1233	GGUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1404
AM19046-SS-NL	gcugaggaUfuUfGfgguuuucua	1234	GCUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1405
AM19110-SS-NL	gcugugguGfUfCfugaguacuua	1235	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	1406
AM19117-SS-NL	gcuguggudGudCugaguacuuu	1236	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1355
AM19216-SS-NL	agaugaggAfUfUfuggguuuucu	1237	AGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	1407
AM19351-SS-NL	gaugaggaUfuUfggguuuucua	1238	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19352-SS-NL	gaugaggaUuUfggguuuucua	1239	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19353-SS-NL	gaugaggaUfuUggguuuucua	1240	GAUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1363
AM19354-SS-NL	gaugaggadTuUfggguuuucua	1241	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19355-SS-NL	gaugaggaUfudTggguuuucua	1242	GAUGAGGAUUTGGGUUUUCUA	1427
AM19356-SS-NL	gaugaggadTudTggguuuucua	1243	GAUGAGGATUTGGGUUUUCUA	1428
AM19357-SS-NL	gaugaggaUudTggguuuucua	1244	GAUGAGGAUUTGGGUUUUCUA	1427
AM19358-SS-NL	gaugaggadTuUggguuuucua	1245	GAUGAGGATUUGGGUUUUCUA	1426
AM19544-SS-NL	ugaggaUfuUfGfgguuuucua	1246	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1408
AM19545-SS-NL	usgaggaUfuUfGfgguuuucua	1247	UGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1408
AM19672-SS-NL	gcugugguGfUfUfugaguacuua	1248	GCUGUGGUGUUUGAGUACUUA	1409
AM19697-SS-NL	ggacccaaUfuAfcugucuuuga	1249	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390

ID de cadena antisentido:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Secuencia de base subyacente (5' → 3') (se muestra como una secuencia de nucleótidos no modificada)	SEQ ID NO.
AM19698-SS-NL	ggacccaaUfuAfCfugucauuga	1250	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390
AM19699-SS-NL	ggacccAfaUfuAfcugucauuga	1251	GGACCCAAUUACUGUCAUUGA	1390
AM20010-SS-NL	ugugguGfUfCfugaguacuuu	1252	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1410
AM20013-SS-NL	cgugguGfUfCfugaguacuuu	1253	CGUGGUGUCUGAGUACUUU	1411
AM20015-SS-NL	ggugguGfUfCfugaguacuuu	1254	GGUGGUGUCUGAGUACUUU	1412
AM20020-SS-NL	gcugugguGfUfCfugaguacuua	1255	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA	1406
AM20068-SS-NL	ggugagGfaUfuUfggguuuucua	1256	GGUGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1404
AM20191-SS-NL	gsgugguGfUfCfugaguacuuu	1257	GGUGGUGUCUGAGUACUUU	1412
AM20193-SS-NL	csgugguGfUfCfugaguacuuu	1258	CGUGGUGUCUGAGUACUUU	1411
AM20195-SS-NL	usgugguGfUfCfugaguacuuu	1259	UGUGGUGUCUGAGUACUUU	1410
AM20198-SS-NL	gsgugguGfUfCfugaguacuu	1260	GGUGGUGUCUGAGUACUUA	1413
AM20205-SS-NL	ggaggaUfuUfGfgguuuucua	1261	GGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1414
AM20207-SS-NL	cgaggaUfuUfGfgguuuucua	1262	CGAGGAUUUGGGUUUUCUA	1415
AM20330-SS-NL	gcuguaguGfUfCfugaguacuua	1263	GCUGUAGUGUCUGAGUACUUA	1416
AM20331-SS-NL	gcuaugguGfUfCfugaguacuua	1264	GCUAUGGUGUCUGAGUACUUA	1417
AM20493-SS-NL	gcugugguGfUfGfugaguacuua	1265	GCUGUGGUGUGUGAGUACUUA	1418
AM20495-SS-NL	gcuguuguGfUfGfugaggacuua	1266	GCUGUUGUGUGUGAGGACUUA	1419
CS004414-NL	acugugguGfUfCfugaguacuuu	1435	ACUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1438
CS006373-NL	ggugguGfUfCfugaguacuua	1436	GGUGGUGUCUGAGUACUUA	1413

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

[146] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción se forman al reconocer una cadena antisentido con una cadena de sentido. Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C puede hibridarse a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85 % de complementariedad sobre una secuencia de nucleótidos contigua 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21.

[147] En algunas formas de realización, la cadena antisentido de un agente de ARNi CFB descrito en la presente descripción difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 3 o la Tabla 5C. En algunas formas de realización, la cadena sentido de un agente de ARNi CFB descrito en la presente descripción difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.

[148] En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente ARNi CFB comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C. En algunas formas de realización, una cadena antisentido del agente ARNi CFB comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5') 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21 o 2-21, de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C. En ciertas formas de realización, una cadena antisentido del agente de ARNi de CFB comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o la Tabla 5C.

[149] En algunas formas de realización, una cadena sentido del agente de ARNi CFB comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C. En algunas formas de realización, una cadena sentido del agente de ARNi de CFB comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21 o 4-21, de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C. En ciertas formas de realización, una cadena de detección de agente de ARNi CFB comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.

[150] Para los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (desde el extremo 5' → 3') puede ser perfectamente complementario a un gen CFB, o puede ser no complementario a un gen CFB. En algunas formas de realización, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (desde el

extremo 5' → 3') es un U, A o dT (o una versión modificada del mismo). En algunas formas de realización, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (desde el extremo → 3') forma un par de bases A:U o U:A con la cadena sentido.

[151] Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 4A, Tabla 4Bo Tabla 5C puede hibridarse a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85 % de complementariedad sobre una secuencia de nucleótidos contigua 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21. En algunas formas de realización, el agente de ARNi de CFB tiene una cadena sentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4A , Tabla 4B, o Tabla 5C, y una cadena antisentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o la Tabla 5C. Ciertos emparejamientos de secuencias representativas se ejemplifican con los números de ID dúplex. se muestra en las Tablas 5A, 5B y 5C.

[152] En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende, consiste o consiste esencialmente en un dúplex representado por cualquiera de los números de ID dúplex. presentado en la presente descripción. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende las secuencias de nucleótidos de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los números de ID dúplex. presentado en la presente descripción. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende las secuencias de nucleótidos de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los números de ID dúplex. presentado en la presente descripción y un grupo de direccionamiento y/o grupo enlazador en donde el grupo de direccionamiento y/o grupo enlazador está unido covalentemente (*es decir*, conjugado) al mechón sentido o al mechón antisentido. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB incluye las secuencias de nucleótidos modificados de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los números de ID dúplex. presentado en la presente descripción. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende las secuencias de nucleótidos modificados de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los números de ID dúplex. presentado en la presente descripción y un grupo de direccionamiento y/o grupo enlazador, en donde el grupo de direccionamiento y/o grupo enlazador se une covalentemente a la cadena sentido o a la cadena antisentido.

[153] En algunas formas de realización, un agente de ARNi de CFB comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tiene las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena/cadena sentido antisentido de la Tabla 2 o las Tablas 5A, 5B y 5C, y comprende además un grupo de direccionamiento o ligando de direccionamiento. En algunas formas de realización, un agente de ARNi de CFB comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tiene las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena/cadena sentido antisentido de la Tabla 2 o las Tablas 5A, 5B y 5C, y comprende además un grupo dirigido al ligando receptor de asialoglicoproteína.

[154] Un grupo de orientación, con o sin un enlazador, puede unirse al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido descritas en las Tablas 2, 3, 4 o 5C. Un enlazador, con o sin un grupo de direccionamiento, puede unirse al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido descritas en las Tablas 2, 3, 4 y 5C.

[155] En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tiene las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena/cadena sentido antisentido de la Tabla 2 o las Tablas 5A, 5B y 5C, y comprende además un ligando de direccionamiento seleccionado del grupo que consiste en: (NAG37) y (NAG37), cada uno según se define en la Tabla 6.

[156] En algunas formas de realización, un agente de ARNi de CFB comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tiene la secuencia de nucleótidos modificada de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y/o cadena sentido en la Tabla 3 o la Tabla 4A o la Tabla 4B.

[157] En algunas formas de realización, un agente de ARNi de CFB comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tiene una secuencia de nucleótidos modificada de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y/o cadena sentido de cualquiera de los dúplex Tablas 5A, 5B y 5C, y comprende además un grupo de direccionamiento al ligando del receptor de asialoglicoproteína.

[158] En algunas formas de realización, un agente de ARNi de CFB comprende, consiste o consiste esencialmente en cualquiera de los dúplex de las Tablas 5A, 5B y 5C.

Tabla 5A. Los agentes CFB ARNi se duplican con los números de ID de cadena sentido y antisentido y Números ID de secuencia para las secuencias de nucleótidos modificados y no modificados.

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD12080	AM17115-AS	897	1267	AM17114-SS	1069	1347
AD12081	AM17117-AS	898	1268	AM17116-SS	1070	1348
AD12082	AM17119-AS	899	1269	AM17118-SS	1071	1349
AD12083	AM17121-AS	900	1270	AM17120-SS	1072	1350
AD12084	AM17123-AS	901	1271	AM17122-SS	1073	1351
AD12085	AM17125-AS	902	1272	AM17124-SS	1074	1352
AD12086	AM17127-AS	903	1273	AM17126-SS	1075	1353
AD12087	AM17129-AS	904	1274	AM17128-SS	1076	1354
AD12088	AM17131-AS	905	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12089	AM17133-AS	906	1276	AM17132-SS	1078	1356
AD12090	AM17135-AS	907	1277	AM17134-SS	1079	1357
AD12091	AM17137-AS	908	1278	AM17136-SS	1080	1358
AD12092	AM17139-AS	909	1279	AM17138-SS	1081	1359
AD12093	AM17141-AS	910	1280	AM17140-SS	1083	1360
AD12094	AM17143-AS	911	1281	AM17142-SS	1083	1361
AD12095	AM17145-AS	912	1282	AM17144-SS	1084	1362
AD12096	AM17147-AS	913	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12495	AM17667-AS	914	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12496	AM17668-AS	915	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12497	AM17669-AS	916	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12498	AM17670-AS	917	1283	AM17146-SS	1085	1363

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD12499	AM17671-AS	918	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12500	AM17672-AS	919	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12501	AM17673-AS	920	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12502	AM17674-AS	921	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12503	AM17675-AS	922	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12504	AM17676-AS	923	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12505	AM17677-AS	1429	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12506	AM17667-AS	914	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD12507	AM17667-AS	914	1283	AM17679-SS	1087	1363
AD12508	AM17667-AS	914	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD12509	AM17681-AS	924	1283	AM17146-SS	1085	1363
AD12510	AM17683-AS	925	1284	AM17682-SS	1089	1364
AD12511	AM17685-AS	926	1285	AM17684-SS	1090	1365
AD12512	AM17687-AS	927	1286	AM17686-SS	1091	1366
AD12513	AM17689-AS	928	1287	AM17688-SS	1092	1367
AD12514	AM17691-AS	929	1288	AM17690-SS	1093	1368
AD12515	AM17693-AS	930	1289	AM17692-SS	1094	1369
AD12516	AM17695-AS	931	1290	AM17694-SS	1095	1370
AD12517	AM17697-AS	932	1291	AM17696-SS	1096	1371
AD12518	AM17699-AS	933	1292	AM17698-SS	1097	1372
AD12519	AM17701-AS	934	1293	AM17700-SS	1098	1373
AD12520	AM17703-AS	935	1294	AM17702-SS	1099	1374
AD12521	AM17705-AS	936	1295	AM17704-SS	1100	1375
AD12522	AM17707-AS	937	1296	AM17706-SS	1101	1376

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD12523	AM17709-AS	938	1297	AM17708-SS	1102	1377
AD12524	AM17711-AS	939	1298	AM17710-SS	1103	1378
AD12525	AM17713-AS	940	1299	AM17712-SS	1104	1379
AD12526	AM17715-AS	941	1300	AM17714-SS	1105	1380
AD12527	AM17717-AS	942	1301	AM17716-SS	1106	1381
AD12528	AM17719-AS	943	1302	AM17718-SS	1107	1382
AD12529	AM17721-AS	944	1303	AM17720-SS	1108	1383
AD12530	AM17723-AS	945	1304	AM17722-SS	1109	1384
AD12531	AM17725-AS	946	1305	AM17724-SS	1110	1385
AD12532	AM17727-AS	947	1306	AM17726-SS	1111	1386
AD12533	AM17729-AS	948	1307	AM17728-SS	1112	1387
AD12534	AM17731-AS	949	1308	AM17730-SS	1113	1388
AD12535	AM17733-AS	950	1309	AM17732-SS	1114	1389
AD12536	AM17735-AS	951	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD12537	AM17737-AS	952	1311	AM17736-SS	1116	1391
AD12538	AM17739-AS	953	1312	AM17738-SS	1117	1392
AD12539	AM17741-AS	954	1313	AM17740-SS	1118	1393
AD12540	AM17743-AS	955	1314	AM17742-SS	1119	1394
AD12541	AM17745-AS	956	1315	AM17744-SS	1120	1395
AD12542	AM17747-AS	957	1316	AM17746-SS	1121	1396
AD12543	AM17749-AS	958	1317	AM17748-SS	1122	1397
AD12544	AM17751-AS	959	1318	AM17750-SS	1123	1398
AD12545	AM17753-AS	960	1319	AM17752-SS	1124	1399
AD12546	AM17755-AS	961	1320	AM17754-SS	1125	1400

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD12547	AM17757-AS	962	1321	AM17756-SS	1126	1401
AD12548	AM17759-AS	963	1322	AM17758-SS	1127	1402
AD12549	AM17761-AS	964	1323	AM17760-SS	1128	1403
AD12550	AM17762-AS	965	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12551	AM17763-AS	966	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12552	AM17764-AS	967	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12553	AM17765-AS	968	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12554	AM17766-AS	969	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12555	AM17767-AS	970	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12556	AM17768-AS	971	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12557	AM17769-AS	972	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12558	AM17770-AS	973	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12559	AM17771-AS	974	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12560	AM17772-AS	975	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12561	AM17762-AS	965	1275	AM17773-SS	1129	1355
AD12562	AM17762-AS	965	1275	AM17774-SS	1130	1355
AD12563	AM17762-AS	965	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD12564	AM17776-AS	976	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD12964	AM17668-AS	915	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD12965	AM17674-AS	921	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD12966	AM17668-AS	915	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD12967	AM17674-AS	921	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD12968	AM18396-AS	977	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD12969	AM18397-AS	978	1283	AM17678-SS	1086	1363

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD12970	AM18396-AS	977	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD12971	AM18397-AS	978	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD13036	AM17765-AS	968	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13037	AM17770-AS	973	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13038	AM18482-AS	979	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13039	AM18483-AS	980	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13040	AM18484-AS	981	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13041	AM18485-AS	982	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13123	AM17764-AS	967	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13124	AM17771-AS	974	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13125	AM18618-AS	983	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13126	AM18618-AS	983	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13127	AM18619-AS	984	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13128	AM18619-AS	984	1275	AM17775-SS	1131	1355
AD13382	AM19035-AS	985	1420	AM17678-SS	1086	1363
AD13383	AM19036-AS	986	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13384	AM19037-AS	987	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13385	AM19038-AS	988	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13386	AM19039-AS	989	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13387	AM19040-AS	990	1421	AM17678-SS	1086	1363
AD13388	AM19041-AS	991	1420	AM17678-SS	1086	1363
AD13389	AM19039-AS	989	1283	AM19042-SS	1132	1363
AD13390	AM19039-AS	989	1283	AM19043-SS	1133	1426
AD13391	AM19045-AS	992	1324	AM19044-SS	1134	1404

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD13392	AM19047-AS	993	1325	AM19046-SS	1135	1405
AD13435	AM18484-AS	981	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13436	AM19111-AS	994	1326	AM19110-SS	1136	1406
AD13437	AM19112-AS	995	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13438	AM19113-AS	996	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13439	AM19114-AS	997	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13440	AM19115-AS	998	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13441	AM19116-AS	999	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13442	AM18618-AS	983	1275	AM19117-SS	1137	1355
AD13443	AM19118-AS	1000	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13534	AM19217-AS	1001	1327	AM19216-SS	1138	1407
AD13585	AM19273-AS	1002	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13586	AM19274-AS	1003	1275	AM17130-SS	1077	1355
AD13616	AM19316-AS	1004	1420	AM17678-SS	1086	1363
AD13647	AM19348-AS	1005	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13648	AM19349-AS	1006	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13649	AM19350-AS	1007	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD13650	AM19040-AS	1008	1421	AM19351-SS	1139	1363
AD13651	AM19040-AS	1008	1421	AM19352-SS	1140	1363
AD13652	AM19040-AS	1008	1421	AM19353-SS	1141	1363
AD13653	AM19040-AS	1008	1421	AM19354-SS	1142	1426
AD13654	AM19040-AS	1008	1421	AM19355-SS	1143	1427
AD13655	AM19040-AS	1008	1421	AM19356-SS	1144	1428
AD13656	AM19040-AS	1008	1421	AM19357-SS	1145	1427

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD13657	AM19040-AS	1008	1421	AM19358-SS	1146	1426
AD13816	AM19543-AS	1009	1328	AM17678-SS	1086	1363
AD13817	AM19543-AS	1009	1328	AM19544-SS	1147	1408
AD13818	AM17668-AS	915	1283	AM19544-SS	1147	1408
AD13819	AM19543-AS	1009	1328	AM19545-SS	1148	1408
AD13930	AM19667-AS	1010	1329	AM19110-SS	1136	1406
AD13931	AM19668-AS	1011	1330	AM19110-SS	1136	1406
AD13932	AM19669-AS	1012	1331	AM19110-SS	1136	1406
AD13933	AM19670-AS	1013	1332	AM19110-SS	1136	1406
AD13934	AM19671-AS	1014	1333	AM19110-SS	1136	1406
AD13935	AM19111-AS	994	1326	AM19672-SS	1149	1409
AD13946	AM19688-AS	1015	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13947	AM19689-AS	1016	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13948	AM19690-AS	1017	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13949	AM19691-AS	1018	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13950	AM19692-AS	1019	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13951	AM19693-AS	1020	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13952	AM19694-AS	1021	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13953	AM19695-AS	1022	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13954	AM19696-AS	1023	1310	AM17734-SS	1115	1390
AD13955	AM19695-AS	1022	1310	AM19697-SS	1150	1390
AD13956	AM19695-AS	1022	1310	AM19698-SS	1151	1390
AD13957	AM19695-AS	1022	1310	AM19699-SS	1152	1390
AD13958	AM19700-AS	1024	1422	AM17734-SS	1115	1390

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD14126	AM19894-AS	1025	1420	AM17678-SS	1086	1363
AD14127	AM19895-AS	1026	1420	AM17678-SS	1086	1363
AD14128	AM19896-AS	1027	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14129	AM19897-AS	1028	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14130	AM19898-AS	1029	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14160	AM19928-AS	1030	1334	AM17678-SS	1086	1363
AD14221	AM20011-AS	1031	1335	AM20010-SS	1153	1410
AD14222	AM18618-AS	983	1275	AM20010-SS	1153	1410
AD14223	AM20012-AS	1032	1275	AM20010-SS	1153	1410
AD14224	AM20014-AS	1033	1336	AM20013-SS	1154	1411
AD14225	AM20016-AS	1034	1337	AM20015-SS	1155	1412
AD14226	AM19670-AS	1013	1332	AM19672-SS	1149	1409
AD14227	AM19671-AS	1014	1333	AM19672-SS	1149	1409
AD14230	AM19671-AS	1014	1333	AM20020-SS	1156	1406
AD14231	AM20021-AS	1035	1333	AM19110-SS	1136	1406
AD14232	AM20022-AS	1036	1333	AM19110-SS	1136	1406
AD14233	AM20023-AS	1037	1333	AM19110-SS	1136	1406
AD14234	AM20024-AS	1038	1423	AM19110-SS	1136	1406
AD14235	AM20025-AS	1039	1333	AM19110-SS	1136	1406
AD14270	AM20062-AS	1040	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14271	AM20063-AS	1041	1324	AM19044-SS	1134	1404
AD14272	AM20064-AS	1042	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14273	AM20065-AS	1043	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14274	AM20066-AS	1044	1324	AM19044-SS	1134	1404

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD14275	AM20067-AS	1045	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14276	AM20062-AS	1040	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD14277	AM20063-AS	1041	1324	AM20068-SS	1157	1404
AD14278	AM20064-AS	1042	1283	AM17680-SS	1088	1363
AD14279	AM20069-AS	1046	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14280	AM20070-AS	1047	1324	AM19044-SS	1134	1404
AD14281	AM20071-AS	1048	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14282	AM20072-AS	1049	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14283	AM20073-AS	1050	1324	AM19044-SS	1134	1404
AD14284	AM20074-AS	1051	1283	AM17678-SS	1086	1363
AD14386	AM20192-AS	1052	1338	AM20191-SS	1158	1412
AD14387	AM20194-AS	1053	1339	AM20193-SS	1159	1411
AD14388	AM20196-AS	1054	1340	AM20195-SS	1160	1410
AD14389	AM20192-AS	1052	1338	AM20015-SS	1155	1412
AD14390	AM20197-AS	1055	1338	AM20191-SS	1158	1412
AD14391	AM20199-AS	1056	1341	AM20198-SS	1161	1413
AD14392	AM20016-AS	1034	1337	AM20191-SS	1158	1412
AD14393	AM20200-AS	1057	1338	AM20015-SS	1155	1412
AD14394	AM20200-AS	1057	1338	AM20191-SS	1158	1412
AD14395	AM20201-AS	1058	1337	AM20015-SS	1155	1412
AD14396	AM20202-AS	1059	1337	AM20015-SS	1155	1412
AD14397	AM20203-AS	1060	1328	AM17678-SS	1086	1363
AD14398	AM20204-AS	1061	1283	AM19544-SS	1147	1408
AD14399	AM20206-AS	1062	1342	AM20205-SS	1162	1414

Dúplex	ID cadena antisentido (AS)	No. ID SEQ AS modificado:	No. ID SEQ AS sin modificar:	ID cadena sentido (SS)	No. ID SEQ ID SS modificado:	No. ID SEQ ID SS sin modificar:
AD14400	AM20208-AS	1063	1343	AM20207-SS	1163	1415
AD14515	AM19670-AS	1013	1332	AM20330-SS	1164	1416
AD14516	AM19671-AS	1014	1333	AM20331-SS	1165	1417
AD14517	AM20332-AS	1064	1424	AM19110-SS	1136	1406
AD14518	AM20333-AS	1065	1425	AM19110-SS	1136	1406
AD14570	AM19111-AS	994	1326	AM17130-SS	1077	1355
AD14571	AM20425-AS	1066	1344	AM17130-SS	1077	1355
AD14637	AM20494-AS	1067	1345	AM20493-SS	1166	1418
AD14638	AM20496-AS	1068	1346	AM20495-SS	1167	1419
AC003560	CA004415	1430	1437	CS004414	1433	1438
AC005224	CA915944	1431	1341	CS006373	1434	1413

Tabla 5B. Los agentes de ARNi CFB se duplican con los números de ID de cadena sentido y antisentido correspondientes que hacen referencia a la posición dirigida al gen CFB (SEQ ID NO:1)

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD12080	AM17115-AS	AM17114-SS	936
AD12081	AM17117-AS	AM17116-SS	937
AD12082	AM17119-AS	AM17118-SS	938
AD12083	AM17121-AS	AM17120-SS	939
AD12084	AM17123-AS	AM17122-SS	941
AD12085	AM17125-AS	AM17124-SS	945
AD12086	AM17127-AS	AM17126-SS	949
AD12087	AM17129-AS	AM17128-SS	1547
AD12088	AM17131-AS	AM17130-SS	1667
AD12089	AM17133-AS	AM17132-SS	2255
AD12090	AM17135-AS	AM17134-SS	2273
AD12091	AM17137-AS	AM17136-SS	2275
AD12092	AM17139-AS	AM17138-SS	2279
AD12093	AM17141-AS	AM17140-SS	2281
AD12094	AM17143-AS	AM17142-SS	2394
AD12095	AM17145-AS	AM17144-SS	2395

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD12096	AM17147-AS	AM17146-SS	2399
AD12495	AM17667-AS	AM17146-SS	2399
AD12496	AM17668-AS	AM17146-SS	2399
AD12497	AM17669-AS	AM17146-SS	2399
AD12498	AM17670-AS	AM17146-SS	2399
AD12499	AM17671-AS	AM17146-SS	2399
AD12500	AM17672-AS	AM17146-SS	2399
AD12501	AM17673-AS	AM17146-SS	2399
AD12502	AM17674-AS	AM17146-SS	2399
AD12503	AM17675-AS	AM17146-SS	2399
AD12504	AM17676-AS	AM17146-SS	2399
AD12505	AM17677-AS	AM17146-SS	2399
AD12506	AM17667-AS	AM17678-SS	2399
AD12507	AM17667-AS	AM17679-SS	2399
AD12508	AM17667-AS	AM17680-SS	2399
AD12509	AM17681-AS	AM17146-SS	2399
AD12510	AM17683-AS	AM17682-SS	515
AD12511	AM17685-AS	AM17684-SS	992
AD12512	AM17687-AS	AM17686-SS	994
AD12513	AM17689-AS	AM17688-SS	1020
AD12514	AM17691-AS	AM17690-SS	1290
AD12515	AM17693-AS	AM17692-SS	1318
AD12516	AM17695-AS	AM17694-SS	1429
AD12517	AM17697-AS	AM17696-SS	1586
AD12518	AM17699-AS	AM17698-SS	1588
AD12519	AM17701-AS	AM17700-SS	1608
AD12520	AM17703-AS	AM17702-SS	1851
AD12521	AM17705-AS	AM17704-SS	1852
AD12522	AM17707-AS	AM17706-SS	305
AD12523	AM17709-AS	AM17708-SS	493
AD12524	AM17711-AS	AM17710-SS	495
AD12525	AM17713-AS	AM17712-SS	778
AD12526	AM17715-AS	AM17714-SS	781
AD12527	AM17717-AS	AM17716-SS	784
AD12528	AM17719-AS	AM17718-SS	845
AD12529	AM17721-AS	AM17720-SS	927
AD12530	AM17723-AS	AM17722-SS	934
AD12531	AM17725-AS	AM17724-SS	954
AD12532	AM17727-AS	AM17726-SS	990
AD12533	AM17729-AS	AM17728-SS	1019
AD12534	AM17731-AS	AM17730-SS	1030
AD12535	AM17733-AS	AM17732-SS	1206
AD12536	AM17735-AS	AM17734-SS	1315
AD12537	AM17737-AS	AM17736-SS	1316
AD12538	AM17739-AS	AM17738-SS	1324
AD12539	AM17741-AS	AM17740-SS	1384
AD12540	AM17743-AS	AM17742-SS	1391
AD12541	AM17745-AS	AM17744-SS	1393

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD12542	AM17747-AS	AM17746-SS	1432
AD12543	AM17749-AS	AM17748-SS	1436
AD12544	AM17751-AS	AM17750-SS	1438
AD12545	AM17753-AS	AM17752-SS	1459
AD12546	AM17755-AS	AM17754-SS	1462
AD12547	AM17757-AS	AM17756-SS	1672
AD12548	AM17759-AS	AM17758-SS	1673
AD12549	AM17761-AS	AM17760-SS	1690
AD12550	AM17762-AS	AM17130-SS	1667
AD12551	AM17763-AS	AM17130-SS	1667
AD12552	AM17764-AS	AM17130-SS	1667
AD12553	AM17765-AS	AM17130-SS	1667
AD12554	AM17766-AS	AM17130-SS	1667
AD12555	AM17767-AS	AM17130-SS	1667
AD12556	AM17768-AS	AM17130-SS	1667
AD12557	AM17769-AS	AM17130-SS	1667
AD12558	AM17770-AS	AM17130-SS	1667
AD12559	AM17771-AS	AM17130-SS	1667
AD12560	AM17772-AS	AM17130-SS	1667
AD12561	AM17762-AS	AM17773-SS	1667
AD12562	AM17762-AS	AM17774-SS	1667
AD12563	AM17762-AS	AM17775-SS	1667
AD12564	AM17776-AS	AM17130-SS	1667
AD12964	AM17668-AS	AM17678-SS	2399
AD12965	AM17674-AS	AM17678-SS	2399
AD12966	AM17668-AS	AM17680-SS	2399
AD12967	AM17674-AS	AM17680-SS	2399
AD12968	AM18396-AS	AM17678-SS	2399
AD12969	AM18397-AS	AM17678-SS	2399
AD12970	AM18396-AS	AM17680-SS	2399
AD12971	AM18397-AS	AM17680-SS	2399
AD13036	AM17765-AS	AM17775-SS	1667
AD13037	AM17770-AS	AM17775-SS	1667
AD13038	AM18482-AS	AM17775-SS	1667
AD13039	AM18483-AS	AM17775-SS	1667
AD13040	AM18484-AS	AM17775-SS	1667
AD13041	AM18485-AS	AM17775-SS	1667
AD13123	AM17764-AS	AM17775-SS	1667
AD13124	AM17771-AS	AM17775-SS	1667
AD13125	AM18618-AS	AM17775-SS	1667
AD13126	AM18618-AS	AM17130-SS	1667
AD13127	AM18619-AS	AM17130-SS	1667
AD13128	AM18619-AS	AM17775-SS	1667
AD13382	AM19035-AS	AM17678-SS	2399
AD13383	AM19036-AS	AM17678-SS	2399
AD13384	AM19037-AS	AM17678-SS	2399
AD13385	AM19038-AS	AM17678-SS	2399
AD13386	AM19039-AS	AM17678-SS	2399

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD13387	AM19040-AS	AM17678-SS	2399
AD13388	AM19041-AS	AM17678-SS	2399
AD13389	AM19039-AS	AM19042-SS	2399
AD13390	AM19039-AS	AM19043-SS	2399
AD13391	AM19045-AS	AM19044-SS	2399
AD13392	AM19047-AS	AM19046-SS	2399
AD13435	AM18484-AS	AM17130-SS	1667
AD13436	AM19111-AS	AM19110-SS	1667
AD13437	AM19112-AS	AM17130-SS	1667
AD13438	AM19113-AS	AM17130-SS	1667
AD13439	AM19114-AS	AM17130-SS	1667
AD13440	AM19115-AS	AM17130-SS	1667
AD13441	AM19116-AS	AM17130-SS	1667
AD13442	AM18618-AS	AM19117-SS	1667
AD13443	AM19118-AS	AM17130-SS	1667
AD13534	AM19217-AS	AM19216-SS	2398
AD13585	AM19273-AS	AM17678-SS	2399
AD13586	AM19274-AS	AM17130-SS	1667
AD13616	AM19316-AS	AM17678-SS	2399
AD13647	AM19348-AS	AM17678-SS	2399
AD13648	AM19349-AS	AM17678-SS	2399
AD13649	AM19350-AS	AM17678-SS	2399
AD13650	AM19040-AS	AM19351-SS	2399
AD13651	AM19040-AS	AM19352-SS	2399
AD13652	AM19040-AS	AM19353-SS	2399
AD13653	AM19040-AS	AM19354-SS	2399
AD13654	AM19040-AS	AM19355-SS	2399
AD13655	AM19040-AS	AM19356-SS	2399
AD13656	AM19040-AS	AM19357-SS	2399
AD13657	AM19040-AS	AM19358-SS	2399
AD13816	AM19543-AS	AM17678-SS	2399
AD13817	AM19543-AS	AM19544-SS	2399
AD13818	AM17668-AS	AM19544-SS	2399
AD13819	AM19543-AS	AM19545-SS	2399
AD13930	AM19667-AS	AM19110-SS	1667
AD13931	AM19668-AS	AM19110-SS	1667
AD13932	AM19669-AS	AM19110-SS	1667
AD13933	AM19670-AS	AM19110-SS	1667
AD13934	AM19671-AS	AM19110-SS	1667
AD13935	AM19111-AS	AM19672-SS	1667
AD13946	AM19688-AS	AM17734-SS	1315
AD13947	AM19689-AS	AM17734-SS	1315
AD13948	AM19690-AS	AM17734-SS	1315
AD13949	AM19691-AS	AM17734-SS	1315
AD13950	AM19692-AS	AM17734-SS	1315
AD13951	AM19693-AS	AM17734-SS	1315
AD13952	AM19694-AS	AM17734-SS	1315
AD13953	AM19695-AS	AM17734-SS	1315

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD13954	AM19696-AS	AM17734-SS	1315
AD13955	AM19695-AS	AM19697-SS	1315
AD13956	AM19695-AS	AM19698-SS	1315
AD13957	AM19695-AS	AM19699-SS	1315
AD13958	AM19700-AS	AM17734-SS	1315
AD14126	AM19894-AS	AM17678-SS	2399
AD14127	AM19895-AS	AM17678-SS	2399
AD14128	AM19896-AS	AM17678-SS	2399
AD14129	AM19897-AS	AM17678-SS	2399
AD14130	AM19898-AS	AM17678-SS	2399
AD14160	AM19928-AS	AM17678-SS	2399
AD14221	AM20011-AS	AM20010-SS	1667
AD14222	AM18618-AS	AM20010-SS	1667
AD14223	AM20012-AS	AM20010-SS	1667
AD14224	AM20014-AS	AM20013-SS	1667
AD14225	AM20016-AS	AM20015-SS	1667
AD14226	AM19670-AS	AM19672-SS	1667
AD14227	AM19671-AS	AM19672-SS	1667
AD14230	AM19671-AS	AM20020-SS	1667
AD14231	AM20021-AS	AM19110-SS	1667
AD14232	AM20022-AS	AM19110-SS	1667
AD14233	AM20023-AS	AM19110-SS	1667
AD14234	AM20024-AS	AM19110-SS	1667
AD14235	AM20025-AS	AM19110-SS	1667
AD14270	AM20062-AS	AM17678-SS	2399
AD14271	AM20063-AS	AM19044-SS	2399
AD14272	AM20064-AS	AM17678-SS	2399
AD14273	AM20065-AS	AM17678-SS	2399
AD14274	AM20066-AS	AM19044-SS	2399
AD14275	AM20067-AS	AM17678-SS	2399
AD14276	AM20062-AS	AM17680-SS	2399
AD14277	AM20063-AS	AM20068-SS	2399
AD14278	AM20064-AS	AM17680-SS	2399
AD14279	AM20069-AS	AM17678-SS	2399
AD14280	AM20070-AS	AM19044-SS	2399
AD14281	AM20071-AS	AM17678-SS	2399
AD14282	AM20072-AS	AM17678-SS	2399
AD14283	AM20073-AS	AM19044-SS	2399
AD14284	AM20074-AS	AM17678-SS	2399
AD14386	AM20192-AS	AM20191-SS	1667
AD14387	AM20194-AS	AM20193-SS	1667
AD14388	AM20196-AS	AM20195-SS	1667
AD14389	AM20192-AS	AM20015-SS	1667
AD14390	AM20197-AS	AM20191-SS	1667
AD14391	AM20199-AS	AM20198-SS	1667
AD14392	AM20016-AS	AM20191-SS	1667
AD14393	AM20200-AS	AM20015-SS	1667
AD14394	AM20200-AS	AM20191-SS	1667

ID dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena de sentido	Posición específica del gen CFB (de la SEQ ID NO:1)
AD14395	AM20201-AS	AM20015-SS	1667
AD14396	AM20202-AS	AM20015-SS	1667
AD14397	AM20203-AS	AM17678-SS	2399
AD14398	AM20204-AS	AM19544-SS	2399
AD14399	AM20206-AS	AM20205-SS	2399
AD14400	AM20208-AS	AM20207-SS	2399
AD14515	AM19670-AS	AM20330-SS	1667
AD14516	AM19671-AS	AM20331-SS	1667
AD14517	AM20332-AS	AM19110-SS	1667
AD14518	AM20333-AS	AM19110-SS	1667
AD14570	AM19111-AS	AM17130-SS	1667
AD14571	AM20425-AS	AM17130-SS	1667
AD14637	AM20494-AS	AM20493-SS	1667
AD14638	AM20496-AS	AM20495-SS	1667
AC003560	CA004415	CS004414	1667
AC005224	CA915944	CS006373	1667

Tabla 5C. Dúplex de agente RNAi CFB que muestran secuencias de cadenas antisentido y cadenas de detección modificadas químicamente

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD12080	usAfsusCfuAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfuGfsc	897	(NAG37)s(invAb)sgcaucuaCfUfGfgugcuagauas(invAb)	1069
AD12081	usCfsasUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfaGfaUfsg	898	(NAG37)s(invAb)scaucuaccUfGfGfugcuagaugas(invAb)	1070
AD12082	usCfscsAfuCfuAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfsu	899	(NAG37)s(invAb)saucuaccUfGfUfgcuagauigas(invAb)	1071
AD12083	asUfscsCfaUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfaGfsa	900	(NAG37)s(invAb)sucuaccugGfUfGfcuagauigas(invAb)	1072
AD12084	usGfsasUfcCfaUfcUfaGfcAfcCfaGfgUfsa	901	(NAG37)s(invAb)suaccugguGfCfUfagaugiaucas(invAb)	1073
AD12085	usGfsusCfuGfaUfcCfaUfcUfaGfcAfcCfsa	902	(NAG37)s(invAb)suggugcuaGfAfUfggaucaiacas(invAb)	1074
AD12086	asUfsgsCfuGfuCfuGfaUfcCfaUfcUfaGfsc	903	(NAG37)s(invAb)sgcuagaugGfAfUfcagacaicaus(invAb)	1075
AD12087	usAfsusGfcCfaCfaGfaGfaCfuCfaGfaGfsa	904	(NAG37)s(invAb)sucucugagUfCfUfcugugicauas(invAb)	1076
AD12088	asAfsasGfuAfcUfcAfgAfcAfcCfaCfaGfsc	905	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12089	usAfscsAfcCfaAfcUfuGfaAfuGfaAfaCfsg	906	(NAG37)s(invAb)scguuucUfCfAfaguugiuguas(invAb)	1078
AD12090	usAfscsUfaCfuCfcCfcAfgCfuGfaUfuAfsu	907	(NAG37)s(invAb)sgua_2NaucagCfUfGfgggaguaguas(invAb)	1079
AD12091	usCfscsAfcUfaCfuCfcCfcAfgCfuGfaUfsc	908	(NAG37)s(invAb)sgaucagcuGfGfGfgaguaguigas(invAb)	1080
AD12092	usAfscsAfuCfcAfcUfaCfuCfcCfcAfgCfsu	909	(NAG37)s(invAb)sagcuggggAfGfUfagugiauguas(invAb)	1081
AD12093	usAfsgsAfcAfuCfcAfcUfaCfuCfcCfcAfsu	910	(NAG37)s(invAb)scugggggUfAfGfuggauguucas(invAb)	1083
AD12094	asAfscsCfcAfaAfuCfcUfaAfuCfuUfgGfsa	911	(NAG37)s(invAb)succaagauGfAfGfgauuugiguus(invAb)	1083
AD12095	asAfsasCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfcUfuGfsg	912	(NAG37)s(invAb)sccaagaugAfGfGfauuugiguuus(invAb)	1084
AD12096	usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc	913	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12495	usAfsgsAfaaaccAfaUfcCfucausc	914	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12496	usAfsgsaAfaaaccAfaUfcCfucausc	915	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12497	usAfsgsaaaAfcccaAfaUfcCfucausc	916	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD12498	usAfsgsaaaacCfcaAfaUfcCfucausc	917	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12499	usAfsgsAfaAfacccaaaaUfcCfucausc	918	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12500	usAfsgsaaAfacccaaaaUfcCfucausc	919	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12501	usAfsgsaaaacccaaaUfcCfucausc	920	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12502	usAfsgsaaaacccaAfaUfccucausc	921	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12503	usAfsgsaAfaacccaaaUfccucausc	922	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12504	usAfsgAfaaacccaAfaUfcCfucausc	923	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12505	usAfgAfaaacccaAfaUfcCfucaussc	1429	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12506	usAfsgsAfaaacccaAfaUfcCfucausc	914	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD12507	usAfsgsAfaaacccaAfaUfcCfucausc	914	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfgGfguuuucuas(invAb)	1087
AD12508	usAfsgsAfaaacccaAfaUfcCfucausc	914	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfggguuuucuas(invAb)	1088
AD12509	cPrpusAfsgsAfaaacccaAfaUfcCfucausc	924	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfUfggguuuucuas(invAb)	1085
AD12510	asGfsusGfuAfaCfcGfuCfaUfaGfcAfgUfsg	925	(NAG37)s(invAb)scacugcuaUfGfAfcgguuacacus(invAb)	1089
AD12511	usUfsusGfaCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfgGfsc	926	(NAG37)s(invAb)sgccaaaaGfUfGfucuaugucaas(invAb)	1090
AD12512	asAfsgsUfuGfaCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfg	927	(NAG37)s(invAb)sca_2NaaaaguGfUfCfuagucaacuus(invAb)	1091
AD12513	usAfscsCfaUfaAfcUfuGfcCfaCfcUfuCfsu	928	(NAG37)s(invAb)sagaaggugGfCfAfaguuaugguas(invAb)	1092
AD12514	usCfsasUfgUfuGfuGfcAfaUfcCfaUfcAfsg	929	(NAG37)s(invAb)scugauggaUfUfGfcacaacaugas(invAb)	1093
AD12515	usCfsasUfcAfaUfgAfcAfgUfaAfuUfgGfsg	930	(NAG37)s(invAb)scccaauuaCfUfGfucuuugaugas(invAb)	1094
AD12516	usCfsasUfuGfaUfgUfuCfaCfuUfgGfuUfsc	931	(NAG37)s(invAb)sgaaccaagUfGfAfacaucaaugas(invAb)	1095
AD12517	usUfsgsCfuUfgUfgGfuAfaUfcGfgUfaCfsc	932	(NAG37)s(invAb)sgguaccgaUfUfAfccacaicaas(invAb)	1096
AD12518	usGfsusUfgCfuUfgUfgGfuAfaUfcGfgUfsg	933	(NAG37)s(invAb)scaccgauuAfcCfAcacaicaacas(invAb)	1097
AD12519	usUfsgsAfgAfuCfuUfgGfcCfuGfcCfaUfsg	934	(NAG37)s(invAb)scauggcagGfCfCfaagaucucaas(invAb)	1098

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD12520	usCfsusUfgAfuCfaGfgGfcAfaCfgUfcAfsc	935	(NAG37)s(invAb)sgugacguuGfCfCfcugaucaagas(invAb)	1099
AD12521	asGfscsUfuGfaUfcAfgGfgCfaAfcGfuCfsa	936	(NAG37)s(invAb)sugacguugCfCfCfugaucaaicus(invAb)	1100
AD12522	usAfsasGfcCfaGfaAfgGfaCfaCfaCfgUfsa	937	(NAG37)s(invAb)suacgugugUfCfCfuucugicuuas(invAb)	1101
AD12523	asAfsasGfaGfaUfcUfcAfuCfaCfuCfaCfsa	938	(NAG37)s(invAb)sugugagugAfUfGfagaucucuuus(invAb)	1102
AD12524	usGfsasAfaGfaGfaUfcUfcAfuCfaCfuCfsa	939	(NAG37)s(invAb)sugagugauGfAfGfaucucuuucas(invAb)	1103
AD12525	usAfsasAfuGfaAfgGfaGfuCfuUfgGfcAfsg	940	(NAG37)s(invAb)scugccaagAfCfUfccuucauguas(invAb)	1104
AD12526	usCfsgsUfaCfaUfgAfaGfgAfgUfcUfuGfsg	941	(NAG37)s(invAb)sccaagacuCfCfUfucauguacias(invAb)	1105
AD12527	usUfsgsUfcGfuAfcAfuGfaAfgGfaGfuCfsu	942	(NAG37)s(invAb)sagacuccuUfCfAfugaciacaas(invAb)	1106
AD12528	asUfscsGfaCfuCfcUfuCfuAfuGfgUfcUfsc	943	(NAG37)s(invAb)sgagaccuAfGfAfaggaiucgaus(invAb)	1107
AD12529	usCfsasGfgUfaGfaUfgUfuCfaUfgGfaGfsc	944	(NAG37)s(invAb)sgcuccaugAfAfCfaucuccuias(invAb)	1108
AD12530	usCfsusAfgCfaCfcAfgGfuAfgAfuGfuUfsc	945	(NAG37)s(invAb)sgaacaucuAfCfCfugguicuagagas(invAb)	1109
AD12531	usCfscsCfaAfuGfcUfgUfcUfgAfuCfcAfsc	946	(NAG37)s(invAb)sguggaucaGfAfCfagcauugigas(invAb)	1110
AD12532	usGfsasCfuAfgAfcAfcUfuUfuUfgGfcUfsc	947	(NAG37)s(invAb)sgagccaaaAfAfGfugucuaiucas(invAb)	1111
AD12533	asCfscsAfuAfaCfuUfgCfcAfcCfuUfcUfsc	948	(NAG37)s(invAb)sgagaagguGfGfCfaaguuuggus(invAb)	1112
AD12534	usUfsusGfgCfuUfcAfcAfcCfaUfaAfcUfsc	949	(NAG37)s(invAb)sgaguuaugGfUfGfugaiccaas(invAb)	1113
AD12535	usCfsasUfcAfuGfcUfgUfaCfaCfuGfcCfsu	950	(NAG37)s(invAb)saggcagugUfAfCfagcaugaugas(invAb)	1114
AD12536	usCfsasAfuGfaCfaGfuAfaUfuGfgGfuCfsc	951	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD12537	asUfscsAfaUfgAfcAfgUfaAfuUfgGfgUfsc	952	(NAG37)s(invAb)sgacccaaUfAfCfugucauugaus(invAb)	1116
AD12538	usGfsgsAfuCfuCfaUfcAfaUfgAfcAfgUfsg	953	(NAG37)s(invAb)scacugucaUfUfGfaugaiauccas(invAb)	1117
AD12539	usAfsasAfcAfuCfcAfgAfuAfaUfcCfuCfsc	954	(NAG37)s(invAb)sggaggaauAfUfCfuggaugucuas(invAb)	1118
AD12540	asAfsasCfaCfaUfaGfaCfaUfcCfaGfaUfsg	955	(NAG37)s(invAb)scaucuggaUfGfUfcuauguguuus(invAb)	1119
AD12541	usCfsasAfaCfaCfaUfaGfaCfaUfcCfaGfsa	956	(NAG37)s(invAb)sucuggaugUfCfUfauguguuugas(invAb)	1120

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD12542	asAfsasGfcAfuUfgAfuGfuUfcAfcUfuGfsg	957	(NAG37)s(invAb)sccaagugaAfCfAfucaaugcuuus(invAb)	1121
AD12543	asGfscsCfaAfaGfcAfuUfgAfuGfuUfcAfsc	958	(NAG37)s(invAb)sgugaacauCfAfAfugcuuugicus(invAb)	1122
AD12544	usAfsasGfcCfaAfaGfcAfuUfgAfuGfuUfsc	959	(NAG37)s(invAb)sgaacaucAfuUfGfcuuugicuuas(invAb)	1123
AD12545	usGfsusUfgCfuCfaUfuGfuCfuUfuCfuUfsg	960	(NAG37)s(invAb)scaagaaagAfCfAfaugaicaacas(invAb)	1124
AD12546	asCfsasUfgUfuGfcUfcAfuUfgUfcUfuUfsc	961	(NAG37)s(invAb)sga_2NaagacaAfUfGfagcaacaugus(invAb)	1125
AD12547	asGfscsAfcAfaAfgUfaCfuCfaGfaCfaCfsc	962	(NAG37)s(invAb)sggugucugAfGfUfacuuugiuicus(invAb)	1126
AD12548	usAfsasGfcCfaAfaGfuAfcUfcAfgAfcAfsc	963	(NAG37)s(invAb)sgugucugaGfUfAfcuuugicuuas(invAb)	1127
AD12549	asAfsasCfaAfuGfuGfcUfgCfuGfuCfaGfsc	964	(NAG37)s(invAb)sgcugacagCfAfGfcacauuguuus(invAb)	1128
AD12550	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	965	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12551	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	966	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12552	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	967	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12553	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	968	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12554	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	969	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12555	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	970	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12556	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	971	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12557	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	972	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12558	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	973	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12559	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	974	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12560	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	975	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12561	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	965	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfuCfUfgaguacuuus(invAb)	1129
AD12562	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	965	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfuCfUfgaguacuuus(invAb)	1130
AD12563	asAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	965	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD12564	cPrpasAfsasGfuacucagAfcAfcCfacagsc	976	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD12964	usAfsgsaAfaaccaAfaUfcCfucausc	915	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1086
AD12965	usAfsgsaaaaccaAfaUfccucausc	921	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1086
AD12966	usAfsgsaAfaaccaAfaUfcCfucausc	915	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfgguuuucuas(invAb)	1088
AD12967	usAfsgsaaaaccaAfaUfccucausc	921	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfgguuuucuas(invAb)	1088
AD12968	usAfgaAfaaccaAfaUfcCfucaussc	977	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1086
AD12969	usAfgaaaaccaAfaUfccucaussc	978	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1086
AD12970	usAfgaAfaaccaAfaUfcCfucaussc	977	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfgguuuucuas(invAb)	1088
AD12971	usAfgaaaaccaAfaUfccucaussc	978	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfgguuuucuas(invAb)	1088
AD13036	asAfsasguacuCfagAfcAfcCfacagsc	968	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13037	asAfsasgUfacucagacAfccacagsc	973	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13038	asAfsaguacuCfagAfcAfcCfacagsc	979	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13039	asAfsagUfacucagacAfccacagsc	980	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13040	dAssAfsaguacuCfagAfcAfcCfacagsc	981	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13041	dAssAfsagUfacucagacAfccacagsc	982	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13123	asAfsasguaCfucagAfcAfcCfacagsc	967	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13124	asAfsaGfuacucagAfcAfcCfacagsc	974	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13125	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	983	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13126	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	983	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13127	dAssAfaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	984	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13128	dAssAfaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	984	(NAG37)s(invAb)sgcugugGfuGfuCfugaguacuuus(invAb)	1131
AD13382	dTssAfgaAfaaccaAfaUfcCfucausc	985	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucuas(invAb)	1086

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD13383	usAfsgsadAaaccCaAfaUfcCfucausc	986	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13384	usAfsgsadAaaccCadAaUfcCfucausc	987	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13385	usAfsgsadAaaccCadAaUfcdCucausc	988	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13386	usdAsgsadAaaccCadAaUfcdCucausc	989	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13387	usdAsgsadAaaccCadAadTcdCucausc	990	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13388	dTssdAgadAaaccCadAaUfcdCucausc	991	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13389	usdAsgsadAaaccCadAaUfcdCucausc	989	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1132
AD13390	usdAsgsadAaaccCadAaUfcdCucausc	989	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuudGggguuuucas(invAb)	1133
AD13391	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucacsc	992	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1134
AD13392	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucagsc	993	(NAG37)s(invAb)sgcugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1135
AD13435	dAssAfsaguacuCfagAfcAfcCfacagsc	981	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13436	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	994	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13437	asAfsaguadCucagAfcAfcCfacagsc	995	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13438	asAfsaguadCucagdAcAfcCdCacagsc	996	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13439	asdAsaguadCucagdAcAfcCdCacagsc	997	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13440	asdAsaguadCucagdAcdAcdCacagsc	998	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13441	asdAsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	999	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13442	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	983	(NAG37)s(invAb)sgcuguggudGudCugaguacuuus(invAb)	1137
AD13443	asAfsaguaC _{UNA} ucagAfcAfcCfacagsc	1000	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD13534	asGfsasAfaAfcCfcAfaAfuCfcUfcAfuCfsu	1001	(NAG37)s(invAb)sagaugaggAfUfUfuggguuuucus(invAb)	1138
AD13585	cPrpusAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1002	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13586	cPrpasAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	1003	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD13616	dTssAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1004	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13647	usdAsgsadAadAcccadAaUfccucausc	1005	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13648	usdAsgsadAaacdCcadAaUfccucausc	1006	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13649	usdAsgsaadAcdCcadAaUfccucausc	1007	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13650	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfggguuuucas(invAb)	1139
AD13651	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUuUfggguuuucas(invAb)	1140
AD13652	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUggguuuucas(invAb)	1141
AD13653	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuUfggguuuucas(invAb)	1142
AD13654	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfudTggguuuucas(invAb)	1143
AD13655	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTudTggguuuucas(invAb)	1144
AD13656	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUudTggguuuucas(invAb)	1145
AD13657	usdAsgsadAaaccadAadTcdCucausc	1008	(NAG37)s(invAb)sgaugaggadTuUggguuuucas(invAb)	1146
AD13816	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucsa	1009	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD13817	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucsa	1009	(NAG37)s(invAb)sugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1147
AD13818	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	915	(NAG37)s(invAb)sugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1147
AD13819	usAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucsa	1009	(NAG37)susaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1148
AD13930	usAfsaguaCfuagAfcAfcCfacagsc	1010	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13931	usAfsaguaCfucagAfuAfcCfacagsc	1011	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13932	usAfsaguaCfucagAfcAfuCfacagsc	1012	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13933	usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc	1013	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13934	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1014	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD13935	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	994	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb)	1149

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD13946	usCfsasaUfgacaguAfaUfuGfggucsc	1015	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13947	usCfsasaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1016	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13948	usCfsasaugacAfguAfaUfuGfggucsc	1017	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13949	usCfsasaugaCfaguaaUfuggguCfsc	1018	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13950	usCfsasaugAfcaguaaUfugggucsc	1019	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13951	usCfsasaugacAfguaaUfugggucsc	1020	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13952	usCfsasaUfgAUNAcaguAfaUfuGfggucsc	1021	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13953	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1022	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13954	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucssc	1023	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD13955	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1022	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfuAfcugucauugas(invAb)	1150
AD13956	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1022	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfuAfCfugucauugas(invAb)	1151
AD13957	usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1022	(NAG37)s(invAb)sggacccAfaUfuAfcugucauugas(invAb)	1152
AD13958	dTssCfsasaugAfcaguAfaUfuGfggucsc	1024	(NAG37)s(invAb)sggacccaaUfUfAfcugucauugas(invAb)	1115
AD14126	dTssAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1025	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14127	dTssAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucaussc	1026	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14128	UfssAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1027	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14129	UfssAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucaussc	1028	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14130	UfssAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucaussc	1029	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14160	isAfsgsaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1030	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucas(invAb)	1086
AD14221	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsa	1031	(NAG37)s(invAb)sugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1153
AD14222	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	983	(NAG37)s(invAb)sugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1153
AD14223	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	1032	(NAG37)s(invAb)sugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1153

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD14224	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacgsgsc	1033	(NAG37)s(invAb)scgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1154
AD14225	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccsgsc	1034	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155
AD14226	usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc	1013	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb)	1149
AD14227	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1014	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb)	1149
AD14230	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1014	(NAG37)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1156
AD14231	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1035	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14232	ussAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1036	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14233	ussAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1037	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14234	dTssAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagssc	1038	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14235	cPrpusAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1039	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14270	usAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1040	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD14271	usAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucacsc	1041	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1134
AD14272	usAfsgadAaaccCaAfaUfcCfucausc	1042	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD14273	usAfsgaaaAfccCaAfaUfcCfucausc	1043	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD14274	usAfsgaaaAfccCaAfaUfcCfucacsc	1044	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1134
AD14275	usAfsgaaadAccCaAfaUfcCfucausc	1045	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD14276	usAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1040	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfggguuuuucuas(invAb)	1088
AD14277	usAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucacsc	1041	(NAG37)s(invAb)sggugagGfaUfuUfggguuuuucuas(invAb)	1157
AD14278	usAfsgadAaaccCaAfaUfcCfucausc	1042	(NAG37)s(invAb)sgaugagGfaUfuUfggguuuuucuas(invAb)	1088
AD14279	ussAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucausc	1046	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086
AD14280	ussAfsgaAfaaccCaAfaUfcCfucacsc	1047	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1134
AD14281	ussAfsgadAaaccCaAfaUfcCfucausc	1048	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuuucuas(invAb)	1086

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD14282	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucausc	1049	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD14283	ussAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucacssc	1050	(NAG37)s(invAb)sggugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1134
AD14284	ussAfsgadAaacccaAfaUfcCfucausc	1051	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD14386	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1052	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1158
AD14387	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsg	1053	(NAG37)scsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1159
AD14388	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacs_2N	1054	(NAG37)susgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1160
AD14389	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1052	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155
AD14390	cPrpasAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1055	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1158
AD14391	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1056	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuus(invAb)	1161
AD14392	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccsgsc	1034	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1158
AD14393	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfascsc	1057	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155
AD14394	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfascsc	1057	(NAG37)sgsgugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1158
AD14395	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccsgssc	1058	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155
AD14396	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfaccgssc	1059	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1155
AD14397	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucsa	1060	(NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1086
AD14398	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucasusc	1061	(NAG37)s(invAb)sugaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1147
AD14399	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfuccsusc	1062	(NAG37)s(invAb)sggaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1162
AD14400	usAfsgaAfaacccaAfaUfcCfucgsusc	1063	(NAG37)s(invAb)scgaggaUfuUfGfgguuuucas(invAb)	1163
AD14515	usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc	1013	(NAG37)s(invAb)sgcuguaguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1164
AD14516	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc	1014	(NAG37)s(invAb)sgcuaugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1165
AD14517	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfadTagsc	1064	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136
AD14518	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfadTagsc	1065	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1136

ID Dúplex:	Cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO.
AD14570	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	994	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD14571	isAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc	1066	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1077
AD14637	usAfsaguaCfucacAfcAfcUfacagsc	1067	(NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfGfugaguacuuas(invAb)	1166
AD14638	usAfsagucCfucacAfcAfcAfacagsc	1068	(NAG37)s(invAb)sgcuguuguGfUfGfugaggacuuas(invAb)	1167
AC003560	asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsu	1430	(NAG37)s(invAb)sacugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb)	1433
AC005224	usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacsc	1431	(NAG37)s(invAb)sggugguGfUfCfugaguacuuas(invAb)	1434

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

[159] En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB se prepara o se proporciona como una sal, una sal mixta o un ácido libre. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB se prepara o se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de sodio o potasio. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB se prepara o se proporciona como una sal de sodio. Los agentes de ARNi descritos en la presente descripción, tras el suministro a una célula que expresa un gen CFB, inhiben o eliminan la expresión de uno o más genes CFB *in vivo* y/o *in vitro*.

Ligandos o grupos de destino, grupos de enlace y vehículos de entrega

[160] En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB se conjuga a uno o más grupos no nucleotídicos que incluyen, pero no se limitan a, un grupo de direccionamiento, un grupo de enlace, un ligando de direccionamiento, un polímero de suministro o un vehículo de suministro. El grupo no nucleotídico puede mejorar el direccionamiento, el suministro o la unión del agente de ARNi. En la Tabla 6 se proporcionan ejemplos de grupos objetivo y grupos de enlace. El grupo no nucleótido puede unirse covalentemente al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido y/o la cadena antisentido. En algunas formas de realización, un agente de ARNi CFB contiene un grupo no nucleotídico unido al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido. En algunas formas de realización, un grupo no nucleotídico se une al extremo 5' de una cadena de detección de agente ARNi CFB. Un grupo no nucleotídico puede unirse directa o indirectamente al agente de ARNi a través de un grupo enlazador/unido. En algunas formas de realización, un grupo no nucleotídico se une al agente de ARNi mediante un enlace o enlazador lábil, escindible o reversible.

[161] En algunas formas de realización, un grupo no nucleotídico mejora las propiedades farmacocinéticas o de biodistribución de un agente o conjugado de ARNi al que se une para mejorar la distribución específica de la célula o tejido y la captación específica de la célula del agente o conjugado de ARNi. En algunas formas de realización, un grupo no nucleotídico mejora la endocitosis del agente RNAi.

[162] Los grupos de direccionamiento o los restos de direccionamiento mejoran las propiedades farmacocinéticas o de biodistribución de un conjugado o agente de ARNi al cual están unidos para mejorar la distribución específica de la célula (incluyendo, en algunos casos, específica de un órgano) y la captación específica de la célula (o específica de un

órgano) del conjugado o agente de ARNi. Un grupo objetivo puede ser monovalente, divalente, trivalente, tetravalente o tener una mayor valencia para el objetivo al que se dirige. Los grupos objetivo representativos incluyen, entre otros, compuestos con afinidad a moléculas de superficie celular, ligandos de receptores celulares, haptenos, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos y imitaciones de anticuerpos con afinidad a moléculas de superficie celular.

[163] En algunas formas de realización, un grupo de direccionamiento se une a un agente de ARNi mediante el uso de un enlazador, tal como un enlazador de PEG o uno, dos o tres residuos abásicos y/o ribitol (ribosa abásica), que en algunos casos pueden servir como enlazadores. En algunas formas de realización, un ligando de direccionamiento comprende un grupo derivado de galactosa.

[164] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción pueden sintetizarse con un grupo reactivo, tal como un grupo amino (también denominado en la presente descripción como una amina), en el extremo 5'-terminal y/o el extremo 3'-terminal. El grupo reactivo puede usarse subsecuentemente para unir un resto de direccionamiento mediante el uso de métodos típicos en la técnica.

[165] En algunas formas de realización, un grupo objetivo comprende un ligando receptor de asialoglicoproteína. Como se usa en la presente descripción, un ligando receptor de asialoglicoproteína es un ligando que contiene un resto que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína. Como se indica en la presente descripción, el receptor de asialoglicoproteína se expresa altamente en los hepatocitos. En algunas formas de realización, un ligando del receptor de asialoglicoproteína incluye o consiste en uno o más derivados de galactosa. Como se usa en la presente descripción, el término derivado de galactosa incluye tanto galactosa como derivados de galactosa que tienen afinidad por el receptor de asialoglicoproteína que es igual o mayor que el de galactosa. Los derivados de la galactosa incluyen, entre otros: galactosa, galactosamina, N-formilgalactosamina, N-acetil-galactosamina, N. S.T. Iobst y K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686). Los derivados de galactosa, y los grupos de derivados de galactosa, que son útiles para *in vivo* dirigidos a oligonucleótidos y otras moléculas al hígado se conocen en la técnica (ver, por ejemplo, Baenziger y Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Quím., 257, 939-945).

[166] Los derivados de la galactosa se han utilizado para dirigir las moléculas a los hepatocitos *in vivo* a través de su unión al receptor de la asialoglicoproteína expresado en

la superficie de los hepatocitos. La unión de los ligandos del receptor de asialoglicoproteína al/a los receptor(es) de asialoglicoproteína facilita el direccionamiento celular específico a los hepatocitos y la endocitosis de la molécula en hepatocitos. Los ligandos del receptor de Asialoglicoproteína pueden ser monoméricos (*por ejemplo*, que tiene un único derivado de galactosa, también denominado monovalente o monodentado) o multimérico (*por ejemplo*, con múltiples derivados de galactosa). El derivado de galactosa o grupo de derivados de galactosa puede unirse al extremo 3' o 5' de la cadena sentido o antisentido del agente RNAi mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

[167] La preparación de ligandos dirigidos, tales como grupos derivados de galactosa, se describe, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 2018/044350 a Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., y publicación de solicitud de patente internacional No. WO 2017/156012 a Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

[168] Como se usa en la presente descripción, un grupo de derivados de galactosa comprende una molécula que tiene de dos a cuatro derivados de galactosa terminales. Un derivado terminal de galactosa se une a una molécula a través de su carbono C-1. En algunas formas de realización, el grupo de derivados de galactosa es un trímero de derivados de galactosa (también denominado derivado de galactosa triantenario o derivado de galactosa trivalente). En algunas formas de realización, el grupo derivado de galactosa comprende restos de N-acetil-galactosamina. En algunas formas de realización, el grupo derivado de galactosa comprende tres restos de N-acetil-galactosamina. En algunas formas de realización, el grupo de derivados de galactosa es un tetrámero derivado de galactosa (también denominado derivado de galactosa tetraantenaria o derivado de galactosa tetravalente). En algunas formas de realización, el grupo derivado de galactosa comprende cuatro restos de N-acetil-galactosamina.

[169] Como se usa en la presente descripción, un trímero derivado de galactosa contiene tres derivados de galactosa, cada uno unido a un punto de rama central. Como se usa en la presente descripción, un tetrámero derivado de galactosa contiene cuatro derivados de galactosa, cada uno unido a un punto de rama central. Los derivados de galactosa pueden unirse al punto de la rama central a través de los carbonos C-1 de los sacáridos. En algunas formas de realización, los derivados de galactosa se unen al punto de ramificación a través de enlazadores o espaciadores. En algunas formas de realización, el enlazador o espaciador es un espaciador hidrofílico flexible, tal como un grupo PEG (véase, *por ejemplo*, EE. UU.

No. de patente 5.885.968; Biessen et al. J. Medicamento Quím. Vol. 1995 39 pág. 1538-1546). En algunas formas de realización, el espaciador de PEG es un espaciador de PEG₃. El punto de ramificación puede ser cualquier molécula pequeña que permita la unión de tres derivados de galactosa y permita además la unión del punto de ramificación al agente RNAi. Un ejemplo de grupo de puntos de rama es una dilisina o diglutamato. La unión del punto de rama al agente RNAi puede producirse a través de un enlazador o espaciador. En algunas formas de realización, el enlazador o espaciador comprende un espaciador hidrofílico flexible, tal como, pero sin limitarse a, un espaciador de PEG. En algunas formas de realización, el enlazador comprende un enlazador rígido, tal como un grupo cíclico. En algunas formas de realización, un derivado de galactosa comprende o consiste en N-acetil-galactosamina. En algunas formas de realización, el grupo de derivados de galactosa está compuesto por un tetrámero derivado de galactosa, que puede ser, por ejemplo, un tetrámero de N-acetil-galactosamina.

[170] Las formas de realización de la presente descripción incluyen composiciones farmacéuticas para suministrar un agente de ARNi CFB a una célula hepática *in vivo*. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, un agente de ARNi CFB conjugado a un grupo derivado de galactosa. En algunas formas de realización, el grupo de derivados de galactosa está compuesto por un trímero derivado de galactosa, que puede ser, por ejemplo, un trímero de N-acetil-galactosamina, o un tetrámero derivado de galactosa, que puede ser, por ejemplo, un tetrámero de N-acetil-galactosamina.

[171] Un ligando de direccionamiento o grupo de direccionamiento puede unirse al extremo 3' o 5' de una cadena sentido o una cadena antisentido de un agente de ARNi CFB descrito en la presente descripción.

[172] Los ligandos dirigidos incluyen, entre otros, (NAG37) y (NAG37) según se define en la Tabla 6. En la técnica se conocen otros grupos de direccionamiento y ligandos de direccionamiento, incluidos los ligandos de direccionamiento de racimo de galactosa.

[173] En algunas formas de realización, un grupo enlazador se conjuga con el agente RNAi. El grupo enlazador facilita el enlace covalente del agente a un grupo de direccionamiento, polímero de suministro o vehículo de suministro. El grupo enlazador puede unirse al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido del agente RNAi o cadena antisentido. En algunas formas de realización, el grupo enlazador se une a la cadena sentido del agente RNAi. En algunas formas de realización, el grupo enlazador se conjuga con el extremo 5' o 3' de una cadena de detección de agente RNAi. En algunas formas de realización, un grupo

enlazador se conjuga al extremo 5' de una cadena de detección de agente de ARNi. Los ejemplos de vinculación de grupos pueden incluir, entre otros: grupos reactivos tales como aminas y alquilanos primarios, grupos alquilos, nucleótidos abásicos, ribitol (ribosa abásica) y/o grupos PEG.

[174] En algunas formas de realización, un grupo de direccionamiento se une internamente a un nucleótido en la cadena sentido y/o la cadena antisentido del agente de ARNi. En algunas formas de realización, un grupo de direccionamiento se une al agente de ARNi a través de un enlazador.

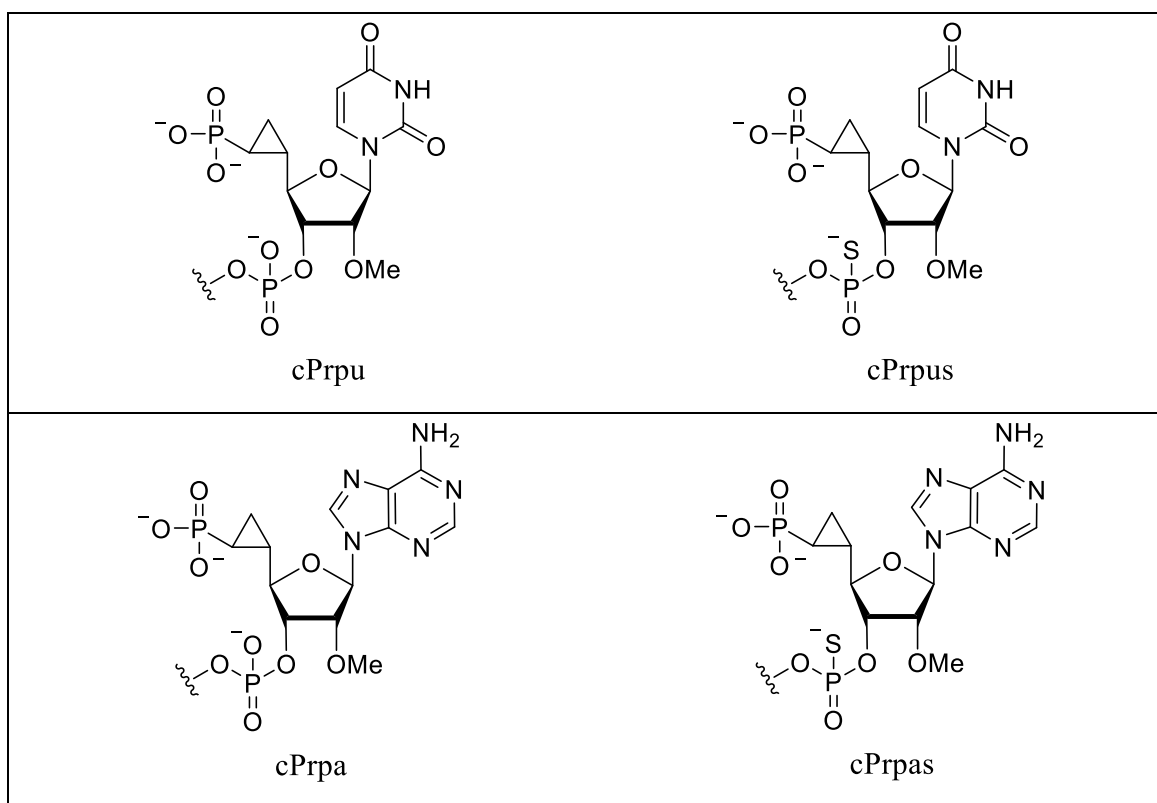
[175] Un grupo enlazador o enlazador es una conexión entre dos átomos que une un grupo químico (tal como un agente de ARNi) o segmento de interés a otro grupo químico (tal como un grupo de direccionamiento o polímero de suministro) o segmento de interés a través de uno o más enlaces covalentes. Un enlace lábil contiene un enlace lábil. Un enlace puede incluir opcionalmente un espaciador que aumenta la distancia entre los dos átomos unidos. Un espaciador puede añadir además flexibilidad y/o longitud al elevador. Los espaciadores incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilos, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos arilo, grupos aralquilo, grupos aralquenilo y grupos aralquinilo; cada uno de los cuales puede contener uno o más heteroátomos, heterociclos, aminoácidos, nucleótidos y sacáridos. Los grupos espaciadores se conocen bien en la técnica y la lista anterior no pretende limitar el alcance de la descripción.

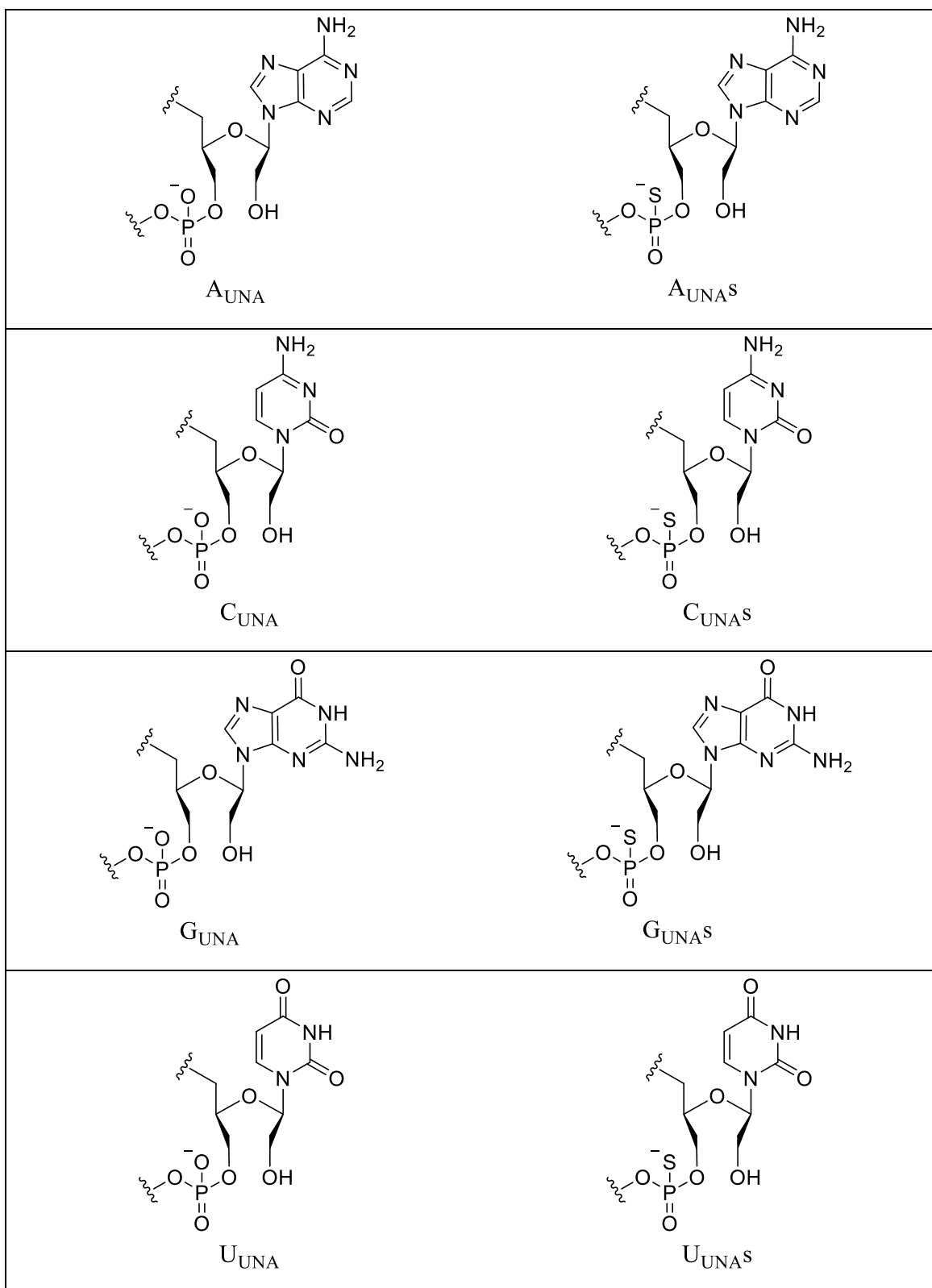
[176] En algunas formas de realización, cuando dos o más agentes de ARNi se incluyen en una única composición, cada uno de los agentes de ARNi puede unirse al mismo grupo de direccionamiento o dos grupos de direccionamiento diferentes (es decir, grupos de direccionamiento que tienen una estructura química diferente). En algunas formas de realización, los grupos de direccionamiento se unen a los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción sin el uso de un enlazador adicional. En algunas formas de realización, el grupo de orientación en sí se diseña con un enlazador u otro sitio para facilitar la conjugación fácilmente presente. En algunas formas de realización, cuando dos o más agentes de ARNi CFB se incluyen en una única molécula, cada uno de los agentes de ARNi puede utilizar el mismo enlazador o diferentes enlazadores (*es decir*, enlazadores con diferentes estructuras químicas).

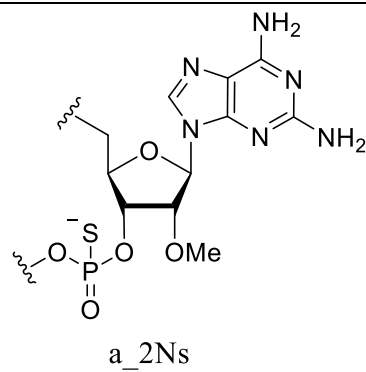
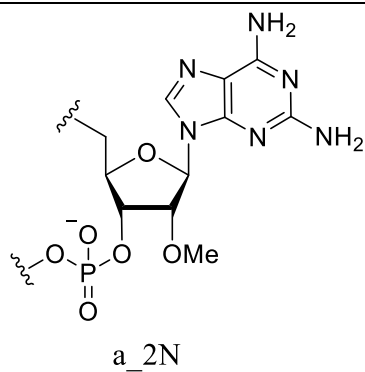
[177] Cualquiera de las secuencias de nucleótidos del agente de ARNi CFB enumeradas en las Tablas 2, 3, 4A, 4B o 5C, ya sea modificada o no modificada, puede contener grupo(s) de direccionamiento 3' y/o 5' o grupo(s) de enlace. Cualquiera de las secuencias de agentes

de ARNi CFB enumeradas en la Tabla 3 o 4, o se describen de cualquier otra manera en la presente descripción, que contienen un grupo de direccionamiento o grupo enlazador de 3' o 5', alternativamente puede contener ningún grupo de direccionamiento o grupo enlazador de 3' o 5', o puede contener un grupo de direccionamiento o grupo enlazador de 3' o 5' diferente que incluye, pero no se limita a, los representados en la Tabla 6. Cualquiera de los dúplex de agente de ARNi CFB enumerados en las Tablas 5A, 5B y 5C, ya sea modificado o no modificado, puede comprender además un grupo de direccionamiento o grupo de enlace, que incluye, pero no se limita a, los representados en la Tabla 6, y el grupo de direccionamiento o grupo de enlace puede unirse al extremo 3' o 5' de la cadena sentido o la cadena antisentido del dúplex de agente de ARNi CFB. En la Tabla 6 se proporcionan ejemplos de grupos de orientación y grupos de enlace (que, cuando se combinan, pueden formar ligandos de orientación). La Tabla 4A, la Tabla 4B y la Tabla 5C proporcionan ciertas formas de realización de cadenas de detección de agente RNAi CFB que tienen un grupo de direccionamiento o grupo enlazador unido al extremo 5' o 3'.

Tabla 6. Estructuras que representan varios nucleótidos modificados, ligandos de direccionamiento o grupos de direccionamiento, límites de residuos y grupos de vinculación

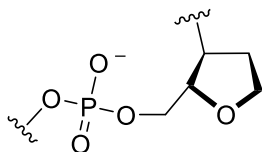






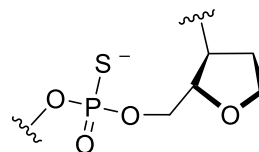
Cuando se coloca internamente:

Enlace hacia extremo 5'



Enlace hacia extremo 3'
(invAb)

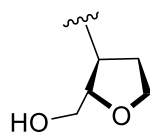
Enlace hacia extremo 5'



Enlace hacia extremo 3'
(invAb)s

Cuando se coloca en el extremo del terminal de 3':

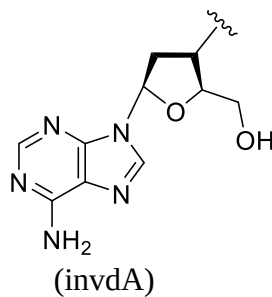
Enlace hacia extremo 5'

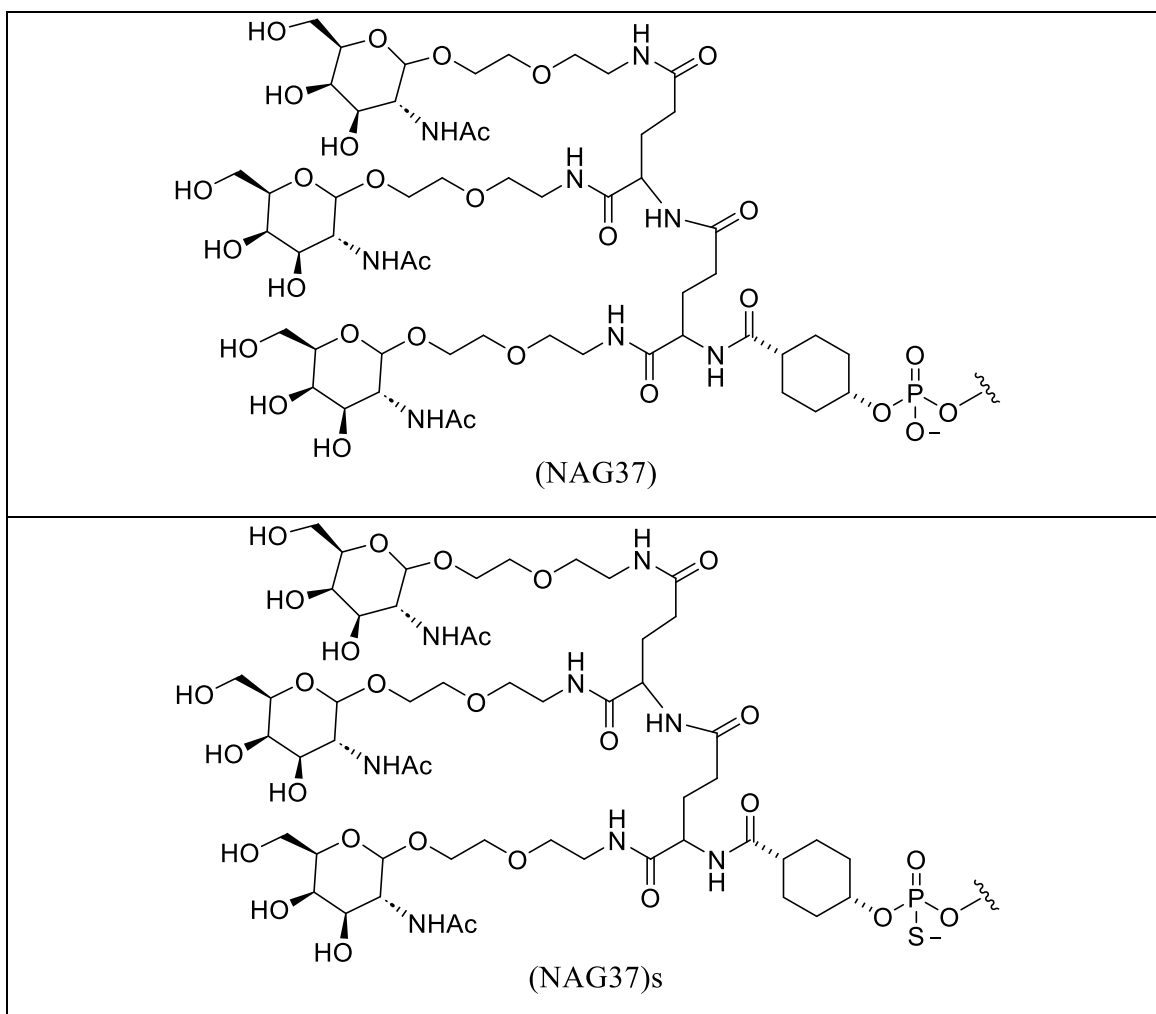


(invAb)

Cuando se coloca en el extremo del terminal de 3':

Enlace hacia extremo 5'





[178] En cada una de las estructuras anteriores en la Tabla 6, NAG comprende una N-acetil-galactosamina. En algunas formas de realización, el NAG como se representa en la Tabla 6 anterior puede comprender otro derivado de galactosa que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína presente en los hepatocitos, como entendería un experto en la técnica para unirse en vista de las estructuras anteriores y la descripción proporcionada en la presente descripción. Pueden usarse otros grupos enlazadores conocidos en la técnica.

[179] In algunas formas de realización, un vehículo de suministro puede usarse para suministrar un agente RNAi a una célula o tejido. Un vehículo de administración es un compuesto que mejora la administración del agente RNAi a una célula o tejido. Un vehículo de entrega puede incluir, o consistir en, entre otros: un polímero, tal como un polímero anfipático, un polímero activo de membrana, un péptido, un péptido de melittina, un péptido similar a la melittina (MLP), un lípido, un polímero o péptido modificado reversiblemente, o una poliamina activa de membrana modificada reversiblemente. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi pueden combinarse con lípidos, nanopartículas, polímeros, liposomas, micelas, DPC u otros sistemas de suministro disponibles en la técnica. Los

agentes de ARNi también pueden conjugarse químicamente a grupos diana, lípidos (incluidos, entre otros, colesterol y derivados del colesterol), nanopartículas, polímeros, liposomas, micelas, CPD (ver, por ejemplo WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169, y el documento WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción por referencia), hidrogeles, ciclodextrinas, nanocápsulas biodegradables, y microesferas bioadhesivas, vectores proteináceos, u otros sistemas de suministro adecuados para el suministro de ácido nucleico u oligonucleótidos como se conoce y está disponible en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

[180] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción pueden prepararse como composiciones o formulaciones farmacéuticas (también denominadas en la presente descripción como “medicamentos”). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un agente de ARNi CFB. Estas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en la inhibición de la expresión del ARNm diana en una célula diana, un grupo de células, un tejido o un organismo.

[181] Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la reducción en el nivel del ARNm de CFB diana, o la inhibición en la expresión del gen diana. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno, síntoma o afección que se beneficiaría de la reducción del nivel del ARNm objetivo o una inhibición en la expresión del gen objetivo. En una forma de realización, el método incluye administrar un agente de ARNi CFB unido a un ligando de direccionamiento como se describe en la presente descripción, a un sujeto a tratar. En algunas formas de realización, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (que incluyen vehículos, portadores, diluyentes y/o polímeros de suministro) se añaden a las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de ARNi CFB, formando así una formulación farmacéutica o un medicamento adecuado para el suministro de *in vivo* a un sujeto, que incluye un ser humano.

[182] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de ARNi de CFB y los métodos descritos en la presente descripción disminuyen el nivel del ARNm objetivo en una célula, grupo de células, grupo de células, tejido, órgano o sujeto, que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de ARNi de CFB

descrito en la presente descripción, inhibiendo de esta manera la expresión o traducción de ARNm de CFB en el sujeto. En algunas formas de realización, se ha identificado o diagnosticado previamente al sujeto con nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RCT) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento. En algunas formas de realización, el sujeto se beneficiaría de una reducción de la expresión del gen CFB en el hígado del sujeto.

[183] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de ARNi de CFB se usan para tratar o manejar presentaciones clínicas asociadas con nefropatía IgA, glomerulopatía C3 y/o hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Otras enfermedades o afecciones para las que un agente de ARNi de CFB puede ser útil incluyen la glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (MPGN-IC), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento. En algunas formas de realización, se administra una cantidad eficaz terapéuticamente (que incluye profilácticamente) de una o más composiciones farmacéuticas a un sujeto que necesita dicho tratamiento. En algunas formas de realización, la administración de cualquiera de los agentes de ARNi de CFB descritos puede usarse para disminuir el número, gravedad y/o frecuencia de los síntomas de una enfermedad en un sujeto.

[184] Las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de ARNi de CFB pueden usarse para tratar al menos un síntoma en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción o inhibición en la expresión de ARNm de

CFB y/o una reducción en los niveles de proteína de CFB y/o una reducción en la actividad alternativa de la vía del complemento. La medición de los niveles de CFB y la actividad alternativa de la vía del complemento puede realizarse de acuerdo con los métodos establecidos conocidos en la técnica, incluso de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos expuestos en la presente descripción.

[185] En algunas formas de realización, al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de ARNi CFB que trata de esta manera el síntoma. En otras formas de realización, al sujeto se le administra una cantidad profilácticamente efectiva de uno o más agentes de ARNi CFB, lo que evita o inhibe de esta manera el al menos un síntoma.

[186] La vía de administración es la vía por la que un agente de ARNi CFB entra en contacto con el cuerpo. En general, los métodos de administración de fármacos y oligonucleótidos y ácidos nucleicos para el tratamiento de un mamífero se conocen bien en la técnica y pueden aplicarse a la administración de las composiciones descritas en la presente descripción. Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción pueden administrarse a través de cualquier ruta adecuada en una preparación apropiadamente adaptada a la ruta particular. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse mediante inyección, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraarticular o intraperitoneal. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran mediante inyección subcutánea.

[187] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de ARNi CFB descrito en la presente descripción pueden suministrarse a una célula, grupo de células, tejido o sujeto mediante el uso de tecnologías de suministro de oligonucleótidos conocidas en la técnica. En general, cualquier método adecuado reconocido en la técnica para suministrar una molécula de ácido nucleico (*in vitro* o *in vivo*) puede adaptarse para su uso con las composiciones descritas en la presente descripción. Por ejemplo, la administración local puede realizar la administración (*por ejemplo*, inyección directa, implantación o administración tópica), administración sistémica o vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o parenteral, incluida la intracraneal (*por ejemplo*, administración intraventricular, intraparenquimatosa e intratecal), intramuscular, transdérmica, de las vías respiratorias (aerosol), nasal, oral, rectal o tópica (incluidas bucales y sublinguales). En

ciertas formas de realización, las composiciones se administran mediante infusión o inyección subcutánea o intravenosa.

[188] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se formulan para su administración a un sujeto.

[189] Como se usa en la presente descripción, una composición o medicamento farmacéutico incluye una cantidad farmacológicamente efectiva de al menos uno de los compuestos terapéuticos descritos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes (excipientes) farmacéuticamente aceptables son sustancias distintas del principio activo (API, producto terapéutico, *por ejemplo*, agente de ARNi CFB) que se incluyen intencionadamente en el sistema de administración del fármaco. Los excipientes no ejercen ni pretenden ejercer un efecto terapéutico a la dosis prevista. Los excipientes pueden actuar para a) ayudar en el procesamiento del sistema de administración del fármaco durante la fabricación, b) proteger, apoyar o mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad del paciente del API, c) ayudar en la identificación del producto y/o d) mejorar cualquier otro atributo de la seguridad general, la efectividad, de la administración del API durante el almacenamiento o uso. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser o no una sustancia inerte.

[190] Los excipientes incluyen, entre otros: potenciadores de la absorción, antiadherentes, agentes antiespumantes, antioxidantes, carpetas, agentes amortiguadores, transportistas, agentes de recubrimiento, colores, potenciadores de la entrega, polímeros de suministro, detergentes, dextrano, dextrosa, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, extensores, rellenos, sabores, deslizantes, humectantes, lubricantes, aceites, polímeros, conservantes, solución salina, sales, disolventes, azúcares, surfactantes, agentes de suspensión, matrices de liberación sostenida, edulcorantes, agentes espesantes, agentes de tonicidad, vehículos, agentes repelentes del agua, y agentes humectantes.

[191] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersión. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Los portadores adecuados deben ser estables en las

condiciones de fabricación y almacenamiento y deben conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), y sus mezclas adecuadas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse al incluir en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[192] Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización con filtro. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen el secado al vacío y la liofilización, que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril de este.

[193] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas que incluyen los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción adecuados para la administración subcutánea pueden prepararse en un tampón de fosfato de sodio acuoso (por ejemplo, el agente de ARNi de CFB formulado en fosfato de sodio monobásico 0,5 mM, fosfato de sodio dibásico 0,5 mM, en agua). En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas que incluyen los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción adecuados para la administración subcutánea pueden prepararse en agua para inyección (agua estéril). Los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción adecuados para la administración subcutánea pueden prepararse en solución salina isotónica (0,9 %).

[194] Las formulaciones adecuadas para la administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma

microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o los sistemas de polímeros biodegradables también pueden usarse para presentar el fármaco tanto para la administración intraarticular como oftálmica.

[195] También pueden prepararse formulaciones adecuadas para la administración oral de los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción se administran por vía oral. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción se formulan en una cápsula para administración oral.

[196] Los compuestos activos pueden prepararse con portadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno-vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Las suspensiones liposomales también pueden usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la N.o de patente 4 522 811.

[197] Los agentes de ARNi de CFB pueden formularse en composiciones en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidades de dosificación de la descripción se dicta por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico que se logrará, y las limitaciones inherentes en la técnica de mezclar tal compuesto activo para el tratamiento de individuos.

[198] Una composición farmacéutica puede contener otros componentes adicionales que se encuentran comúnmente en las composiciones farmacéuticas. Dichos componentes adicionales incluyen, entre otros: antipruríticos, astringentes, anestésicos locales, analgésicos, antihistamínicos o antiinflamatorios (p. ej., paracetamol, AINE, difenhidramina, etc.). También se prevé que las células, tejidos u órganos aislados que

expresan o comprenden los agentes RNAi definidos en la presente descripción pueden usarse como “composiciones farmacéuticas”. Como se usa en la presente descripción, “cantidad farmacológicamente efectiva”, “cantidad terapéuticamente efectiva” o simplemente “cantidad efectiva” se refiere a esa cantidad de un agente de ARNi para producir un resultado farmacológico, terapéutico o preventivo.

[199] En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente descripción comprenden además la etapa de administrar un segundo tratamiento o tratamiento además de administrar un agente RNAi descrito en la presente descripción. En algunas formas de realización, el segundo tratamiento es otro agente ARNi CFB (por ejemplo, un agente ARNi CFB que se dirige a una secuencia diferente dentro de la diana CFB). En otras formas de realización, el segundo tratamiento puede ser un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un aptamero.

[200] En algunas formas de realización, el/los agente(s) de ARNi CFB descritos se combinan opcionalmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente de ARNi CFB y el/los agente(s) terapéutico(s) adicionales pueden administrarse en una única composición o pueden administrarse por separado. En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran por separado en formas de dosificación separadas del agente RNAi (*por ejemplo*, el agente CFB RNAi se administra mediante inyección subcutánea, mientras que el tratamiento adicional implicado en el método de la pauta posológica del tratamiento se administra por vía oral). En algunas formas de realización, el/los agente(s) de ARNi CFB descritos se administran a un sujeto que lo necesita mediante inyección subcutánea, y uno o más tratamientos adicionales opcionales se administran por vía oral, que juntos proporcionan un régimen de tratamiento para enfermedades y afecciones asociadas con la desregulación del sistema del complemento, incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento. En algunas formas

de realización, el/los agente(s) de ARNi CFB descritos se administran a un sujeto que lo necesita mediante inyección subcutánea, y el uno o más tratamientos adicionales opcionales se administran mediante una inyección subcutánea separada. En algunas formas de realización, el agente de ARNi CFB y uno o más agentes terapéuticos adicionales se combinan en una única forma de dosificación (por ejemplo, un “cóctel” formulado en una única composición para inyección subcutánea). Los agentes de ARNi CFB, con o sin el uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden combinarse con uno o más excipientes para formar composiciones farmacéuticas.

[201] Generalmente, una cantidad efectiva de un agente de ARNi de CFB estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/dosis, *por ejemplo*, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/dosis. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva de un ingrediente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva de un agente de ARNi de CFB puede ser una dosis fija. En algunas formas de realización, la dosis fija está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg del agente de ARNi de CFB. En algunas formas de realización, la cantidad fija está en el intervalo de 25 a 400 mg de agente de ARNi de CFB. La administración puede ser semanal, quincenal, mensual, trimestral o en cualquier otro intervalo dependiendo de la dosis del agente de ARNi de CFB administrado, el nivel de actividad del agente de ARNi de CFB en particular y el nivel deseado de inhibición para el sujeto en particular. Los Ejemplos en la presente descripción muestran niveles adecuados para la inhibición en ciertas especies animales. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el estado de salud general del paciente o sujeto, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y los tipos de excipientes en la formulación y la vía de administración. Además, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del nivel superior anterior para lograr rápidamente el nivel sanguíneo o nivel tisular deseado, o la dosis inicial puede ser menor que la óptima.

[202] Para el tratamiento de la enfermedad o la formación de un medicamento o composición para el tratamiento de una enfermedad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción que incluyen un agente de ARNi CFB pueden

combinarse con un excipiente o con un segundo agente terapéutico o tratamiento que incluye, entre otros: un segundo u otro agente de ARNi, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, péptido y/o un aptamero.

[203] Los agentes ARNi CFB descritos, cuando se añaden a excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, pueden envasarse en kits, recipientes, paquetes o dispensadores. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden envasarse en jeringas precargadas, inyector de pluma, autoinyectores, bolsas/dispositivos de infusión o viales.

[204] En algunas formas de realización, el principio activo CFB RNAi se prepara o se proporciona como una sal, sal mixta o un ácido libre. En algunas formas de realización, la forma es una sal de sodio.

[205] En algunas formas de realización, el agente de ARNi de CFB se formula con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto humano. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción se formulan a 200 mg/ml en un tampón de fosfato de sodio acuoso (0,5 mM de fosfato de sodio monobásico, 0,5 mM de fosfato de sodio dibásico), que es adecuado para la administración subcutánea en humanos.

Métodos de tratamiento e inhibición de la expresión

[206] Los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción pueden usarse para tratar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero humano u otro mamífero) que tiene una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la administración del agente de ARNi. En algunas formas de realización, los agentes de ARNi descritos en la presente descripción pueden usarse para tratar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que se beneficiaría de la reducción y/o inhibición en la expresión de los niveles de proteína CFB ARNm y/o CFB, por ejemplo, un sujeto al que se le ha diagnosticado o que padece síntomas relacionados con la nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RCT) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística

nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento.

[207] En algunas formas de realización, al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes de ARNi CFB. El tratamiento de un sujeto puede incluir tratamiento terapéutico y/o profiláctico. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción. El sujeto puede ser un adulto, adolescente, niño o bebé. La administración de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede ser a un ser humano o animal.

[208] Los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción pueden usarse para tratar al menos un síntoma en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno relacionado con CFB, o que tiene una enfermedad o trastorno que está mediado al menos en parte por la expresión del gen CFB. En algunas formas de realización, los agentes ARNi CFB se usan para tratar o manejar una presentación clínica c de un sujeto con una enfermedad o trastorno que se beneficiaría o estaría mediado al menos en parte por una reducción en los niveles de ARNm de CFB o proteína CFB y/o una reducción en la actividad del complemento de vía alternativa. Se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los agentes de ARNi CFB o composiciones que contienen agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción. En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente descripción comprenden administrar una composición que comprende un agente de ARNi de CFB descrito en la presente descripción a un sujeto a tratar. En algunas formas de realización, al sujeto se le administra una cantidad profilácticamente efectiva de cualquiera de uno o más de los agentes ARNi de CFB descritos, tratando de esta manera al sujeto evitando o inhibiendo el al menos un síntoma.

[209] En ciertas formas de realización, la presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos, afecciones o estados patológicos mediados al menos en parte por la expresión del gen CFB, en un paciente que lo necesita, en donde los métodos incluyen administrar al paciente cualquiera de los agentes de ARNi de CFB descritos en la presente descripción.

[210] En algunas formas de realización, el nivel de expresión génica y/o el nivel de ARNm de un gen CFB en un sujeto al que se administra un agente de ARNi de CFB descrito se reduce en al menos aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % con relación al

sujeto antes de que se administre el agente de ARNi de CFB o a un sujeto que no reciba el agente de ARNi de CFB. El nivel de ARNm de CFB en el sujeto puede reducirse en una célula, grupo de células y/o tejido del sujeto. En algunas formas de realización, la expresión génica de CFB se inhibe por al menos aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o más de 65 % en hepatocitos con relación al sujeto antes de que se le administre el agente de ARNi de CFB o a un sujeto que no reciba el agente de ARNi de CFB.

[211] En algunas formas de realización, el nivel de proteína CFB en un sujeto al que se ha administrado un agente de ARNi de CFB descrito se reduce en al menos aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % con relación al sujeto antes de que se administre el agente de ARNi de CFB o a un sujeto que no reciba el agente de ARNi de CFB. El nivel de proteínas en el sujeto puede reducirse en una célula, grupo de células, tejido, sangre y/u otro líquido del sujeto.

[212] Una reducción en los niveles de ARNm de CFB y los niveles de proteína de CFB puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Como se usa en la presente descripción, una reducción o disminución en el nivel de ARNm de CFB y/o nivel de proteína se denominan colectivamente en la presente descripción como una reducción o disminución en CFB o que inhibe o reduce la expresión génica de CFB. Los Ejemplos expuestos en la presente descripción ilustran métodos conocidos para evaluar la inhibición de la expresión génica de CFB. El experto en la técnica conocería además métodos adecuados para evaluar la inhibición de la expresión génica de CFB *in vivo* y/o *in vitro*.

[213] En algunas formas de realización, la actividad del complemento de la vía alternativa en un sujeto al que se ha administrado un agente de ARNi de CFB descrito se reduce en al menos aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % con relación al sujeto antes de que se administre el agente de ARNi de CFB o a un sujeto que no recibe el agente de ARNi de CFB. El nivel de proteínas en el sujeto puede reducirse en una célula, grupo de células, tejido, sangre y/u otro líquido del sujeto.

[214]

[215] En algunas formas de realización, se describen en la presente descripción métodos de tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico o preventivo) de enfermedades, trastornos, o síntomas asociados a la desregulación del sistema del complemento,

incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong y Kavanaugh 2018, Holers y Banda 2018, Poppelaars y Thurman 2020, Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Hoppe & Gregory-Ksander 2024), en donde los métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de ARNi de CFB que incluye una cadena antisentido que es al menos parcialmente complementaria a la porción del ARNm de CFB que tiene la secuencia en la Tabla 1. En algunas formas de realización, se describen en la presente descripción métodos de tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico o preventivo) de enfermedades o síntomas asociados con desregulación del sistema del complemento, incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong y Kavanaugh 2018, Holers y Banda 2018, Poppelaars y Thurman 2020, Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Hoppe & Gregory-Ksander 2024), en donde los métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de ARNi de CFB que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3, o 5C, y una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4, o 5C que sea al menos parcialmente complementaria a la

cadena antisentido. En algunas formas de realización, se describen en la presente descripción métodos de tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico o preventivo) de enfermedades o síntomas asociados con desregulación del sistema del complemento, incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong y Kavanaugh 2018, Holers y Banda 2018, Poppelaars y Thurman 2020, Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Hoppe & Gregory-Ksander 2024), en donde los métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de ARNi de CFB que incluye una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4A, 4B, o 5C y una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3, o 5C que sea al menos parcialmente complementaria a la cadena del sentido.

[216] En algunas formas de realización, se describen en la presente descripción métodos para inhibir la expresión de un gen CFB en una célula, en donde los métodos incluyen administrar a la célula un agente de ARNi de CFB que incluye una cadena antisentido que es al menos parcialmente complementaria a la porción del ARNm de CFB que tiene la secuencia en la Tabla 1. En algunas formas de realización, en la presente descripción se describen métodos para inhibir la expresión de un gen CFB en una célula, en donde los métodos incluyen administrar a una célula un agente de ARNi CFB que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5C y una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4A, 4B o 5C que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido. En algunas formas de realización, se describen en la presente descripción métodos para inhibir la expresión de un gen CFB en una célula, en donde los métodos incluyen administrar un agente de ARNi CFB que incluye una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4A, 4B o 5C, y una cadena

antisentido que incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5C que es al menos parcialmente complementaria a la cadena sentido.

[217] El uso de agentes de ARNi CFB proporciona métodos para el tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico) de enfermedades/trastornos asociados con desregulación del sistema del complemento, incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RMTC) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong y Kavanaugh 2018, Holers y Banda 2018, Poppelaars y Thurman 2020, Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Hoppe & Gregory-Ksander 2024). Los agentes de ARNi de CFB descritos median la interferencia del ARN para inhibir la expresión de uno o más genes necesarios para la producción de proteína CFB. CFB Los agentes de ARNi también se pueden utilizar para tratar o prevenir diversas enfermedades, trastornos, o condiciones, incluyendo nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RCT) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento (van Lookeren et al., 2016, Casiraghi et al., 2017, Wong y Kavanaugh 2018, Holers y Banda 2018, Poppelaars y Thurman 2020, Crowley et al., 2023, Blakey et al., 2023, Hoppe & Gregory-Ksander 2024). Además, se describen composiciones para la administración de agentes de ARNi de CFB a células hepáticas, y específicamente a hepatocitos, *in vivo*.

Células, tejidos, órganos y organismos no humanos

[218] Se contemplan células, tejidos, órganos y organismos no humanos que incluyen al menos uno de los agentes de ARNi CFB descritos en la presente descripción. La célula, el tejido, el órgano o el organismo no humano se elabora mediante la administración del agente RNAi a la célula, el tejido, el órgano o el organismo no humano.

[219] Las formas de realización y elementos proporcionados anteriormente se ilustran ahora con los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de agentes de ARNi CFB.

[220] Los dúplex de agentes de ARNi de CFB mostrados en las tablas 5A, 5B y 5C se sintetizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

A. Síntesis.

[221] Las cadenas sentido y antisentido de los agentes de ARNi se sintetizaron de acuerdo con la tecnología de fosforamidita en fase sólida usada en la síntesis de oligonucleótidos. Tal síntesis estándar se conoce generalmente en la técnica. Dependiendo de la escala, se utilizó un MerMade96E® (Bioautomatización), un MerMade12® (Bioautomatización) o un OP Pilot 100 (GE Healthcare). Las síntesis se realizaron sobre un soporte sólido hecho de vidrio de poro controlado (CPG, 500 Å o 600 Å, obtenido de Prime Synthesis, Aston, PA, EE. UU.). El monómero colocado en el extremo 3' de la cadena respectiva se unió al soporte sólido como punto de partida para la síntesis. Todas las fosforamiditas de ARN y ARN modificado de 2' se adquirieron a Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, EE. UU.) o Hongene Biotech (Shanghai, PRC). Las 2'-O-metil fosforamiditas incluyeron lo siguiente: (5'-O-dimetoxitritil-N⁶-(benzoil)-2'-O-metil-adenosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, 5'-O-dimetoxi-tritil-N⁴-(acetil)-2'-O-metil-citidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil-amino) fosforamidita (5'-O-dimetoxitritil-N²-(isobutiril)-2'-O-3-metilguanosa Las 2'-desoxi-2'-fluoro-fosforamiditas portaban los mismos grupos protectores que los amiditos de 2'-O-metil. 5'-(4,4'-dimetoxitritil)-2',3'-secouridina, 2'-benzoil-3'-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita también se compró a Thermo Fisher Scientific o Hongene Biotech. 5'-

dimetoxitritil-2'-O-metil-inosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamiditas se adquirieron de Glen Research (Virginia) o Hongene Biotech. Las fosforamiditas de fosfonato ciclopropílico se sintetizaron de acuerdo con la publicación internacional de solicitud de patente núm. WO 2017/214112 (*ver también* Altenhofer et. al., Quím. Comunicaciones (Royal Soc. Quím.), 57(55):6808-6811 (julio de 2021)). Las fosforamiditas (3'-O-dimetoxitritil-2'-desoxirribosa-5'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) abasicas invertidas se adquirieron de ChemGenes (Wilmington, MA, EE. UU.) o SAFC (St Louis, MO, EE. UU.). Se obtuvieron fosforamiditas 5'-O-dimetoxitritil-N²,N⁶-(fenoxiacetato)-2'-O-metil-diaminopurina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) de ChemGenes o Hongene Biotech.

[222] Se disolvieron fosforamiditas que contenían ligando de direccionamiento en diclorometano anhidro o acetonitrilo anhidro (50 mM), mientras que todos los demás amiditos se disolvieron en acetonitrilo anhidro (50 mM), o se añadieron dimetilformamida anhidra y tamices moleculares (3Å). Se usó 5-Benzylthio-1H-tetrazole (BTT, 250 mM en acetonitrilo) o 5-Ethylthio-1H-tetrazole (ETT, 250 mM en acetonitrilo) como solución activadora. Los tiempos de acoplamiento fueron de 12 min (ARN), 15 min (ligando diana), 90 s (2'OMe) y 60 s (2'F). Para introducir enlaces de fosforotioato, se empleó una solución 100 mM de 1,2,4-ditiazolina-5-ona de 3 fenil (POS, obtenido de PolyOrg, Inc., Leominster, MA, EE. UU.) en acetonitrilo anhidro. Cada uno de los dúplex de agente de ARNi CFB sintetizado y probado en los siguientes Ejemplos utilizó N-acetil-galactosamina como "NAG" en las estructuras químicas del ligando diana representadas en la Tabla 6. (NAG37) y (NAG37)s dirigidos a compuestos de fosforamidita de ligando pueden sintetizarse generalmente de acuerdo con la Publicación Internacional de Solicitud de Patente No. WO 2018/044350 a Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.

B. Escisión y desprotección del oligómero unido al soporte.

[223] Después de la finalización de la síntesis de fase sólida, el soporte sólido seco se trató con una solución de volumen 1:1 de 40 % en peso % de metilamina en agua y solución de hidróxido de amonio al 28 % (Aldrich) durante 1,5 horas a 30°C. La solución se evaporó y el residuo sólido se reconstituyó en agua (*ver a continuación*).

C. Purificación.

[224] Los oligómeros crudos se purificaron mediante HPLC de intercambio aniónico mediante el uso de una columna TSKgel SuperQ-5PW de 13 µm y un sistema Shimadzu LC-8. El tampón A fue Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 9,0 y contenía acetonitrilo al 20 %

y el tampón B fue el mismo que el tampón A con la adición de cloruro de sodio 1,5 M. Se registraron trazas UV a 260 nm. Se agruparon las fracciones adecuadas y luego se procesaron en HPLC de exclusión por tamaño mediante el uso de una columna GE Healthcare XK 26/40 rellena con Sephadex G. 25 fina con un tampón de procesamiento de agua DI filtrada o bicarbonato de amonio 100mM, pH 6,7 y acetonitrilo al 20 %.

D. *Recocido.*

[225] Las cadenas complementarias se mezclaron combinando soluciones de ARN equimolar (sentido y antisentido) en solución salina tamponada con fosfato 1× (Corning, Cellgro) para formar los agentes de ARNi. Algunos agentes de ARNi se liofilizaron y almacenaron a una temperatura de entre -15 y -25 °C. La concentración dúplex se determinó midiendo la absorbancia de la solución en un espectrómetro UV-Vis en solución salina tamponada con fosfato 1×. La absorbancia de la solución a 260 nm se multiplicó entonces por un factor de conversión y el factor de dilución para determinar la concentración dúplex. El factor de conversión utilizado fue de 0,050 mg/(ml·cm) o se calculó a partir de un coeficiente de extinción determinado experimentalmente.

Ejemplo 2. hCFB-SEAP Modelo de ratón.

[226] Para evaluar la potencia de ciertos agentes de ARNi, se utilizó un modelo murino hCFB-SEAP. Se transfectaron transitoriamente ratones albinos C57BL/6 hembras de seis a ocho semanas de edad *in vivo* con plásmido, mediante inyección hidrodinámica en la vena de la cola, administrados al menos 15 días antes de la administración de un agente RNAi CFB o control. El plásmido contiene la secuencia humana CFB (GenBank NM_001710.6 (SEQ ID NO: 1)) insertado en la UTR 3' del gen indicador de la fosfatasa alcalina placentaria humana (secrecionada). 10 µg a 50 µg del plásmido que contiene la secuencia del gen CFB en solución de Ringer en un volumen total del 10 % del peso corporal del animal se inyectó en ratones a través de la vena de la cola para crear ratones modelo CFB-SEAP. La solución se inyectó a través de una aguja de calibre 27 en 5-7 segundos como se describió anteriormente (Zhang G et al., "Altos niveles de expresión génica extraña en hepatocitos después de la inyección en la vena de la cola de ADN del plásmido desnudo". *Terapia génica humana* 1999 Vol. 10, p1735-1737). La inhibición de la expresión de las secuencias de CFB por un agente de ARNi CFB da como resultado la inhibición concomitante de la expresión de SEAP, que se mide mediante el sistema de ensayo de gen indicador de SEAP fosfa-Light (Invitrogen). Antes del tratamiento, se midieron los niveles

de expresión de SEAP en suero y los ratones se agruparon de acuerdo con los niveles medios de SEAP.

Análisis: Los niveles de SEAP pueden medirse en varios momentos, tanto antes como después de la administración del agente RNAi de CFB s.

i) Recogida de suero: Los ratones se anestesiaron con isoflurano al 2-3 % y se recogieron muestras de sangre del área submandibular en tubos de separación de suero (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Alemania). La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente durante 20 min. Los tubos se centrifugaron a $8000 \times g$ durante 3 min para separar el suero y se almacenaron a 4 °C.

ii) Niveles séricos de SEAP: El suero se recogió y midió mediante el sistema de ensayo de genes del indicador de SEAP de fosfatasa (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los niveles séricos de SEAP para cada animal se normalizaron al grupo de control de ratones a los que se inyectó solución salina para tener en cuenta el descenso no relacionado con el tratamiento en la expresión de la secuencia CFB con este modelo. En primer lugar, el nivel de SEAP para cada animal en un punto temporal puede dividirse por el nivel de expresión previo al tratamiento en ese animal (“pretratamiento”) para determinar la relación de expresión “normalizada con respecto al pretratamiento”. La expresión en un punto temporal específico puede normalizarse al grupo de control dividiendo la proporción “normalizada a pretratamiento” para un animal individual por la proporción promedio “normalizada a pretratamiento” de todos los ratones del grupo de control con solución salina normal. Como alternativa, los niveles séricos de SEAP para cada animal pueden evaluarse normalizando solo los niveles previos al tratamiento.

Ejemplo 3. Pruebas in vivo del agente RNAi CFBs en hCFB-SEAP en ratones.

[227] Se usó el modelo de ratón hCFB-SEAP descrito en el Ejemplo 2 anterior. En el día 1, cuatro (n=4) ratones hembra C57bl/6 albinos recibieron una única inyección subcutánea (SQ) de 200 µl por cada 20 g de peso corporal que contenía 3,0 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB o solución salina sin un agente de ARNi CFB para usarse como control, de acuerdo con la siguiente Tabla 7.

[228] **Tabla 7.** agente RNAi CFB y dosificación para el Ejemplo 3

ID de grupo	Pauta posológica
Grupo 1 (solución salina isotónica)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 2 (3.0 mg/kg AD12511)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 3 (3.0 mg/kg AD12524)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 4 (3.0 mg/kg AD12525)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 5 (3.0 mg/kg AD12526)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 6 (3.0 mg/kg AD12527)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 7 (3.0 mg/kg AD12528)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 8 (3.0 mg/kg AD12529)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 9 (3.0 mg/kg AD12530)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 10 (3.0 mg/kg AD12531)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 11 (3.0 mg/kg AD12532)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 12 (3.0 mg/kg AD12533)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 13 (3.0 mg/kg AD12534)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 14 (3.0 mg/kg AD12535)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 15 (3.0 mg/kg AD12536)	Inyección s.c. única el día 1

[229] Cada uno de los agentes ARNi de CFB s incluyó ligandos dirigidos a N-acetilgalactosamina ((NAG37)s) conjugados al extremo 5'-terminal de la cadena sentido, como se muestra en las Tablas 5A, 5B, 5C y 6, y se añadieron como compuestos de fosforamidita durante el proceso de síntesis de oligonucleótidos descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[230] Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-15 incluyeron cada uno secuencias de nucleótidos que se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB al dirigirse a posiciones específicas de ARNm de CFB como se establece en la Tabla 5B anterior. (Véase, por ejemplo, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para la secuencia de ARNm de CFB referenciada). Específicamente, el Grupo 2 (AD12521) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 992 de la transcripción del gen CFB; El grupo 3 (AD12524) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 495 de la transcripción del gen CFB; El grupo 4 (AD12525) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 778 de la transcripción del gen CFB; El grupo 5 (AD12526) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir

la expresión en la posición 781 de la transcripción del gen CFB; El grupo 6 (AD12527) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 784 de la transcripción del gen CFB; El grupo 7 (AD12528) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 845 de la transcripción del gen CFB; El grupo 8 (AD12529) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 927 de la transcripción del gen CFB; El grupo 9 (AD12530) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 934 de la transcripción del gen CFB; El grupo 10 (AD12531) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 954 de la transcripción del gen CFB; El grupo 11 (AD12532) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 990 del transcrito del gen CFB; El grupo 12 (AD12533) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 1019 de la transcripción del gen CFB; El grupo 13 (AD12534) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 1030 del transcrito del gen CFB; El grupo 14 (AD12535) incluyó secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 1206 de la transcripción del gen CFB; y el Grupo 15 (AD12536) incluyeron secuencias de nucleótidos diseñadas para inhibir la expresión en la posición 1315 de la transcripción del gen CFB.

[231] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo ($n = 4$). El suero se recogió el día 8, el día 15 y el día 22, y los niveles de expresión de SEAP se determinaron de conformidad con el procedimiento establecido en el Ejemplo 2 anterior. Los datos del experimento se muestran en la siguiente tabla 8, donde el promedio de SEAP refleja el valor promedio normalizado de SEAP.

[232] Tabla 8. El SEAP promedio se normalizó para el pretratamiento y el control con solución salina en ratones CFB-SEAP del Ejemplo 3.

ID de grupo	Día 8		Día 15	
	SEAP promedio	Desarrollo estándar (+/-)	SEAP promedio	Desarrollo estándar (+/-)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,101	1000	0,155
Grupo 2 (3.0 mg/kg AD12511)	0,823	0,244	0,952	0,333

Grupo 3 (3.0 mg/kg AD12524)	0,778	0,150	0,845	0,156
Grupo 4 (3.0 mg/kg AD12525)	1,013	0,206	1,098	0,105
Grupo 5 (3.0 mg/kg AD12526)	0,847	0,131	0,740	0,228
Grupo 6 (3.0 mg/kg AD12527)	1.117	0,406	0,679	0,215
Grupo 7 (3.0 mg/kg AD12528)	0,868	0,312	1.260	0,360
Grupo 8 (3.0 mg/kg AD12529)	0,589	0,283	0,896	0,186
Grupo 9 (3.0 mg/kg AD12530)	1,023	0,137	1.428	0,242
Grupo 10 (3.0 mg/kg AD12531)	0,894	0,159	0,881	0,103
Grupo 11 (3.0 mg/kg AD12532)	0,895	0,205	0,616	0,163
Grupo 12 (3.0 mg/kg AD12533)	1,072	0,081	1.169	0,103
Grupo 13 (3.0 mg/kg AD12534)	0,936	0,146	1.153	0,204
Grupo 14 (3.0 mg/kg AD12535)	0,885	0,057	1,059	0,105
Grupo 15 (3.0 mg/kg AD12536)	0,778	0,150	0,632	0,088
	Día 22			
ID de grupo	SEAP promedio	Desarrollo estándar (+/-)		
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,155		
Grupo 2 (3.0 mg/kg AD12511)	0,853	0,376		
Grupo 3 (3.0 mg/kg AD12524)	1.191	0,251		
Grupo 4 (3.0 mg/kg AD12525)	0,758	0,140		
Grupo 5 (3.0 mg/kg AD12526)	0,960	0,405		
Grupo 6 (3.0 mg/kg AD12527)	0,656	0,290		
Grupo 7 (3.0 mg/kg AD12528)	1,056	0,375		
Grupo 8 (3.0 mg/kg AD12529)	0,713	0,275		
Grupo 9 (3.0 mg/kg AD12530)	1,044	0,108		
Grupo 10 (3.0 mg/kg AD12531)	0,829	0,184		
Grupo 11 (3.0 mg/kg AD12532)	0,486	0,155		
Grupo 12 (3.0 mg/kg AD12533)	1,097	0,154		
Grupo 13 (3.0 mg/kg AD12534)	1,003	0,209		
Grupo 14 (3.0 mg/kg AD12535)	0,860	0,201		
Grupo 15 (3.0 mg/kg AD12536)	0,526	0,110		

[233] Como se muestra anteriormente, varios de los grupos de agentes de ARNi de CFB analizados mostraron poca o ninguna inhibición. El día 8, el grupo 8 (AD12529, posición de orientación 927 del gen CFB) mostró la mayor reducción en SEAP en comparación con el control con solución salina (grupo 1) con aproximadamente una reducción del 41 % (0,589). El día 22, el grupo 11 (AD12532, posición de orientación 990 del gen CFB) y el grupo 15 (AD12536, posición de orientación 1315 del gen CFB) mostraron reducciones de aproximadamente el 51 % (0,486) y el 43 % (0,526), respectivamente, en este modelo murino hCFB-SEAP.

Ejemplo 4. Pruebas in vivo del agente RNAi CFBs en hCFB-SEAP en ratones.

[234] Se usó el modelo de ratón hCFB-SEAP descrito en el Ejemplo 2 anterior. En el día 1, a cuatro (n = 4) ratones albinos C57bl/6 hembras se les administró una única inyección subcutánea (SQ) de 200 µl por cada 20 g de peso corporal que contenía 3,0 mg/kg (mpk) de un agente ARNi CFB o solución salina sin un agente ARNi CFB para usarse como control, de acuerdo con la siguiente Tabla 9.

[235] **Tabla 9.** agente RNAi CFB y dosificación para el Ejemplo 3

ID de grupo	Pauta posológica
Grupo 1 (solución salina isotónica)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 2 (3.0 mg/kg AD12536)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 3 (3.0 mg/kg AD13946)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 4 (3.0 mg/kg AD13947)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 5 (3.0 mg/kg AD13948)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 6 (3.0 mg/kg AD13949)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 7 (3.0 mg/kg AD13950)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 8 (3.0 mg/kg AD13953)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 9 (3.0 mg/kg AD13954)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 10 (3.0 mg/kg AD13955)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 11 (3.0 mg/kg AD13956)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 12 (3.0 mg/kg AD13957)	Inyección s.c. única el día 1
Grupo 13 (3.0 mg/kg AD13958)	Inyección s.c. única el día 1

[236] Cada uno de los agentes ARNi de CFB s incluyó ligandos dirigidos a N-acetilgalactosamina ((NAG37)s) conjugados al extremo 5'-terminal de la cadena sentido, como se muestra en las Tablas 5A, 5B, 5C y 6, y se añadieron como compuestos de fosforamidita durante el proceso de síntesis de oligonucleótidos descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[237] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-13 incluyó secuencias de nucleótidos que se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB al dirigirse a la posición 1315 del ARNm de CFB como se expone en la Tabla 5B anterior, pero tienen diferentes modificaciones químicas aplicadas. (Véase, por ejemplo, SEQ ID NO:1 y la Tabla 2 para la secuencia de ARNm de CFB referenciada).

[238] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). El suero se recogió el día 8 y el día 15, y los niveles de expresión de SEAP se determinaron de conformidad con el procedimiento establecido en el Ejemplo 2 anterior. Los datos del experimento se muestran en la siguiente tabla 10, donde el promedio de SEAP refleja el valor promedio normalizado de SEAP.

[239] **Tabla 10.** El SEAP promedio se normalizó para el pretratamiento y el control con solución salina en ratones CFB-SEAP del Ejemplo 3.

ID de grupo	Día 8		Día 15	
	SEAP promedio	Desarrollo estándar (+/-)	SEAP promedio	Desarrollo estándar (+/-)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,176	1000	0,378
Grupo 2 (3.0 mg/kg AD12536)	0,432	0,117	0,531	0,078
Grupo 3 (3.0 mg/kg AD13946)	0,557	0,107	0,421	0,066
Grupo 4 (3.0 mg/kg AD13947)	0,458	0,074	0,540	0,083
Grupo 5 (3.0 mg/kg AD13948)	0,677	0,097	0,804	0,426
Grupo 6 (3.0 mg/kg AD13949)	0,600	0,038	0,548	0,217
Grupo 7 (3.0 mg/kg AD13950)	0,623	0,103	0,588	0,157
Grupo 8 (3.0 mg/kg AD13953)	0,622	0,081	0,655	0,066
Grupo 9 (3.0 mg/kg AD13954)	0,574	0,093	0,462	0,100
Grupo 10 (3.0 mg/kg AD13955)	0,562	0,075	0,468	0,112

Grupo 11 (3.0 mg/kg AD13956)	0,495	0,062	0,645	0,409
Grupo 12 (3.0 mg/kg AD13957)	0,560	0,076	0,511	0,109
Grupo 13 (3.0 mg/kg AD13958)	0,506	0,060	0,539	0,127

[240] Como se muestra anteriormente, cada uno de los agentes de ARNi de CFB analizados fueron activos con aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 58 % de actividad de silenciamiento en el modelo murino hCFB-SEAP.

Ejemplo 5. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[241] Ciertos agentes de ARNi de CFB tienen homología suficiente con la transcripción del gen de CFB de ratón para que sean adecuados para ser examinados en busca de actividad inhibidora de la expresión del gen de CFB en ratones de tipo salvaje. En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 2,0 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), de acuerdo con la siguiente Tabla 11.

[242] **Tabla 11.** Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 5

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	936	2,0 mg/kg AD12080	Inyección s.c. única el día 1
3	937	2,0 mg/kg AD12081	Inyección s.c. única el día 1
4	938	2,0 mg/kg AD12082	Inyección s.c. única el día 1
5	939	2,0 mg/kg AD12083	Inyección s.c. única el día 1
6	941	2,0 mg/kg AD12084	Inyección s.c. única el día 1
7	945	2,0 mg/kg AD12085	Inyección s.c. única el día 1
8	949	2,0 mg/kg AD12086	Inyección s.c. única el día 1
9	1547	2,0 mg/kg AD12087	Inyección s.c. única el día 1
10	1667	2,0 mg/kg AD12088	Inyección s.c. única el día 1

11	2255	2,0 mg/kg AD12089	Inyección s.c. única el día 1
12	2394	2,0 mg/kg AD12094	Inyección s.c. única el día 1
13	2395	2,0 mg/kg AD12095	Inyección s.c. única el día 1
14	2399	2,0 mg/kg AD12099	Inyección s.c. única el día 1

[243] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (Consulte Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-14 incluyeron cada uno secuencias de nucleótidos que, aunque también son homólogos a la transcripción del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en posiciones específicas como se observó en la Tabla 11 anterior. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[244] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 8 del estudio y se aisló el ARN total de ambos hígados y ambos ojos después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

[245] **Tabla 12.** Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 8) en el ejemplo 5 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,102	0,113
Grupo 2 (2,0 mg/kg AD12080)	1.297	0,160	0,182
Grupo 3 (2,0 mg/kg AD12081)	0,870	0,103	0,116
Grupo 4 (2,0 mg/kg AD12082)	1,064	0,071	0,076

Grupo 5 (2,0 mg/kg AD12083)	1,069	0,099	0,109
Grupo 6 (2,0 mg/kg AD12084)	0,707	0,097	0,113
Grupo 7 (2,0 mg/kg AD12085)	0,681	0,041	0,044
Grupo 8 (2,0 mg/kg AD12086)	0,632	0,107	0,129
Grupo 9 (2,0 mg/kg AD12087)	0,355	0,010	0,010
Grupo 10 (2,0 mg/kg AD12088)	0,305	0,027	0,030
Grupo 11 (2,0 mg/kg AD12089)	0,812	0,100	0,114
Grupo 12 (2,0 mg/kg AD12094)	0,434	0,066	0,077
Grupo 13 (2,0 mg/kg AD12095)	0,698	0,119	0,143
Grupo 14 (2,0 mg/kg AD12096)	0,213	0,021	0,023

[246] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina isotónica (grupo 1). Como se muestra en las Tablas 12 anteriores, cada uno de los agentes de ARNi de CFB (Grupos 2-14) mostró reducciones de ARNm de mCFB en el hígado. En particular, el Grupo 10 (AD12088, posición de direccionamiento 1667 del gen CFB) y el Grupo 14 (AD12096, posición de direccionamiento 2399 del gen CFB) mostraron una inhibición particularmente robusta del ARNm de mCFB el día 8, con ambos logrando aproximadamente un 70 % o más de actividad de silenciamiento en el hígado (~70 % (0,305) y ~79 % (0,213), respectivamente) y el ojo (~73 % (0,268) y ~77 % (0,227), respectivamente).

[247] Para confirmar la coherencia de los datos de reducción, se volvieron a analizar las muestras hepáticas para algunos de los agentes de ARNi CFB analizados, como se muestra en la siguiente Tabla 14:

[248] Tabla 14. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 8) en el ejemplo 5 en hígado de ratón (ejecución 2)

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,051	0,053
Grupo 4 (2,0 mg/kg AD12082)	1,041	0,077	0,084
Grupo 8 (2,0 mg/kg AD12086)	0,685	0,101	0,118
Grupo 10 (2,0 mg/kg AD12088)	0,341	0,041	0,046

Grupo 14 (2.0 mg/kg AD12096)	0,242	0,018	0,019
-------------------------------------	-------	-------	-------

[249] Los datos de la Tabla 14 fueron coherentes con los datos de la Tabla 12, con los agentes de ARNi de CFB del Grupo 10 (AD12088, posición de direccionamiento 1667 del gen de CFB) y el Grupo 14 (AD012096, posición de direccionamiento 2399 del gen de CFB) que muestran una actividad inhibidora particularmente robusta de la expresión del gen de CFB, mientras que el agente de ARNi del Grupo 4 (AD12082, posición de direccionamiento 938 del gen de CFB) no mostró inhibición en comparación con el control con solución salina.

Ejemplo 6. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[250] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 1,0 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), de acuerdo con la siguiente Tabla 15.

[251] **Tabla 15.** Posiciones objetivo y grupos de dosificación del Ejemplo 6

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	2399	1,0 mg/kg AD12096	Inyección s.c. única el día 1
3	2399	1,0 mg/kg AD12495	Inyección s.c. única el día 1
4	2399	1,0 mg/kg AD12496	Inyección s.c. única el día 1
5	2399	1,0 mg/kg AD12497	Inyección s.c. única el día 1
6	2399	1,0 mg/kg AD12498	Inyección s.c. única el día 1
7	2399	1,0 mg/kg AD12499	Inyección s.c. única el día 1
8	2399	1,0 mg/kg AD12500	Inyección s.c. única el día 1
9	2399	1,0 mg/kg AD12501	Inyección s.c. única el día 1
10	2399	1,0 mg/kg AD12502	Inyección s.c. única el día 1

11	2399	1,0 mg/kg AD12503	Inyección s.c. única el día 1
12	2399	1,0 mg/kg AD12504	Inyección s.c. única el día 1
13	2399	1,0 mg/kg AD12505	Inyección s.c. única el día 1
14	2399	1,0 mg/kg AD12506	Inyección s.c. única el día 1
15	2399	1,0 mg/kg AD12507	Inyección s.c. única el día 1
16	2399	1,0 mg/kg AD12508	Inyección s.c. única el día 1
17	2399	1,0 mg/kg AD12509	Inyección s.c. única el día 1

[252] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (Véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-17 incluyeron cada uno secuencias de nucleótidos que, aunque también son homólogos al transcrito del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 2399 del gen de CFB como se observó en la Tabla 15 anterior, pero tuvieron diferentes modificaciones químicas. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[253] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 16. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 6 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
-------------	-----------------------------------	--------------	--------------

Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,152	0,180
Grupo 2 (1.0 mg/kg AD12096)	0,404	0,072	0,087
Grupo 3 (1.0 mg/kg AD12495)	0,400	0,038	0,042
Grupo 4 (1.0 mg/kg AD12496)	0.253	0.062	0.082
Grupo 5 (1.0 mg/kg AD12497)	0.420	0.025	0.027
Grupo 6 (1.0 mg/kg AD12498)	0.285	0.054	0.066
Grupo 7 (1.0 mg/kg AD12499)	0.410	0.031	0.033
Grupo 8 (1.0 mg/kg AD12500)	0.371	0.124	0.186
Grupo 9 (1.0 mg/kg AD12501)	0.472	0.039	0.042
Grupo 10 (1.0 mg/kg AD12502)	0.268	0.097	0.153
Grupo 11 (1.0 mg/kg AD12503)	0.506	0.034	0.036
Grupo 12 (1.0 mg/kg AD12504)	0.320	0.095	0.135
Grupo 13 (1.0 mg/kg AD12505)	0.260	0.037	0.043
Grupo 14 (1.0 mg/kg AD12506)	0.243	0.025	0.028
Grupo 15 (1.0 mg/kg AD12507)	0.285	0.009	0.009
Grupo 16 (1.0 mg/kg AD12508)	0.274	0.030	0.034
Grupo 17 (1.0 mg/kg AD12509)	0.257	0.037	0.044

[254] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 16 anterior, cada uno de los agentes de ARNi de CFB (Grupos 2-17), todos ellos en la posición objetivo 2399 del gen CFB, mostró reducciones sustanciales del ARNm de mCFB en el hígado, con todos los agentes de ARNi de CFB que mostraron una reducción de ~50 % o más, con los agentes de ARNi de CFB más potentes que mostraron una reducción de ~75 % del ARNm de mCFB el día 15.

Ejemplo 7. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[255] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 1,0 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control

con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), de acuerdo con la siguiente Tabla 17.

Tabla 17. Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 7

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	1667	1,0 mg/kg AD12088	Inyección s.c. única el día 1
3	1667	1,0 mg/kg AD12550	Inyección s.c. única el día 1
4	1667	1,0 mg/kg AD12551	Inyección s.c. única el día 1
5	1667	1,0 mg/kg AD12552	Inyección s.c. única el día 1
6	1667	1,0 mg/kg AD12553	Inyección s.c. única el día 1
7	1667	1,0 mg/kg AD12554	Inyección s.c. única el día 1
8	1667	1,0 mg/kg AD12555	Inyección s.c. única el día 1
9	1667	1,0 mg/kg AD12556	Inyección s.c. única el día 1
10	1667	1,0 mg/kg AD12557	Inyección s.c. única el día 1
11	1667	1,0 mg/kg AD12558	Inyección s.c. única el día 1
12	1667	1,0 mg/kg AD12559	Inyección s.c. única el día 1
13	1667	1,0 mg/kg AD12560	Inyección s.c. única el día 1
14	1667	1,0 mg/kg AD12561	Inyección s.c. única el día 1
15	1667	1,0 mg/kg AD12562	Inyección s.c. única el día 1
16	1667	1,0 mg/kg AD12563	Inyección s.c. única el día 1
17	1667	1,0 mg/kg AD12564	Inyección s.c. única el día 1

[256] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-17 incluyeron cada uno

secuencias de nucleótidos que, aunque también son homólogos al transcrito del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 1667 del gen de CFB como se observó en la Tabla 17 anterior, pero tuvieron diferentes modificaciones químicas. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[257] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4), excepto para el Grupo 8 (AD12555) y el Grupo 15 (AD12562) donde solo se analizaron tres ratones (n = 3). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 18. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 7 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica))	1000	0,220	0,282
Grupo 2 (1.0 mg/kg AD12088)	0,404	0,335	0,602
Grupo 3 (1.0 mg/kg AD12550)	0,358	0,049	0,055
Grupo 4 (1.0 mg/kg AD12551)	0,274	0,057	0,071
Grupo 5 (1.0 mg/kg AD12552)	0,206	0,128	0,211
Grupo 6 (1.0 mg/kg AD12553)	0,350	0,081	0,111
Grupo 7 (1.0 mg/kg AD12554)	0,341	0,215	0,378
Grupo 8 (1.0 mg/kg AD12555)	0,415	0,114	0,153
Grupo 9 (1.0 mg/kg AD12556)	0,597	0,055	0,062
Grupo 10 (1.0 mg/kg AD12557)	1,881	0,207	0,373
Grupo 11 (1,0 mg/kg AD12558)	0,626	0,034	0,039
Grupo 12 (1,0 mg/kg AD12559)	0,266	0,017	0,020
Grupo 13 (1,0 mg/kg AD12560)	0,1408	0,046	0,068
Grupo 14 (1.0 mg/kg AD12561)	0,395	0,028	0,033

Grupo 15 (1,0 mg/kg AD12562)	0,577	0,048	0,063
Grupo 16 (1,0 mg/kg AD12563)	0,2394	0,030	0,035
Grupo 17 (1,0 mg/kg AD12564)	0,315	0,026	0,032

[258] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 18, arriba, cada uno de los agentes de ARNi de CFB distintos del Grupo 2 (AD12088), que todas las posiciones objetivo 1667 del gen CFB, mostró reducciones sustanciales del ARNm de mCFB en el hígado, excepto el grupo 10, con todos los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 3-17 que muestren una reducción del ~50 % o superior, con los agentes de ARNi de CFB más potentes que muestran una reducción cercana al 80 % del ARNm de mCFB el día 15 (*Véase, p. ej.*, Grupo 4 (AD12551, que muestra una reducción del ~72 % (0,274)), Grupo 5 (AD12552, que muestra ~80 % de reducción (0,206)); Grupo 12 (AD12559, mostrando una reducción del ~73 % (0,266)), etc.).

Ejemplo 8. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[259] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 0,5 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), de acuerdo con la siguiente Tabla 19.

Tabla 19. Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 8

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	2399	0,5 mg/kg AD12496	Inyección s.c. única el día 1
3	2399	0,5 mg/kg AD12502	Inyección s.c. única el día 1
4	2399	0,5 mg/kg AD12505	Inyección s.c. única el día 1
5	2399	0,5 mg/kg AD12506	Inyección s.c. única el día 1

6	2399	0,5 mg/kg AD12508	Inyección s.c. única el día 1
7	2399	0,5 mg/kg AD12964	Inyección s.c. única el día 1
8	2399	0,5 mg/kg AD12965	Inyección s.c. única el día 1
9	2399	0,5 mg/kg AD12966	Inyección s.c. única el día 1
10	2399	0,5 mg/kg AD12967	Inyección s.c. única el día 1
11	2399	0,5 mg/kg AD12968	Inyección s.c. única el día 1
12	2399	0,5 mg/kg AD12969	Inyección s.c. única el día 1
13	2399	0,5 mg/kg AD12970	Inyección s.c. única el día 1
14	2399	0,5 mg/kg AD12971	Inyección s.c. única el día 1
15	2399	0,5 mg/kg AD12096	Inyección s.c. única el día 1

[260] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-15 incluyeron cada uno secuencias de nucleótidos que, aunque también son homólogos al transcrito del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 2399 del gen de CFB como se observó en la Tabla 19 anterior, pero tuvieron diferentes modificaciones químicas. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[261] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 20. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 8 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica))	1000	0,148	0,174
Grupo 2 (0.5 mg/kg AD12496)	0,453	0,050	0,056
Grupo 3 (0.5 mg/kg AD12502)	0,539	0,091	0,110
Grupo 4 (0.5 mg/kg AD12505)	0,540	0,057	0,063
Grupo 5 (0.5 mg/kg AD12506)	0,487	0,043	0,047
Grupo 6 (0.5 mg/kg AD12508)	0,507	0,084	0,100
Grupo 7 (0.5 mg/kg AD12964)	0,387	0,044	0,049
Grupo 8 (0.5 mg/kg AD12965)	0,596	0,054	0,059
Grupo 9 (0.5 mg/kg AD12966)	0,445	0,032	0,035
Grupo 10 (0.5 mg/kg AD12967)	0,684	0,083	0,094
Grupo 11 (0.5 mg/kg AD12968)	0,436	0,043	0,048
Grupo 12 (0.5 mg/kg AD12969)	0,692	0,131	0,162
Grupo 13 (0.5 mg/kg AD12970)	0,551	0,054	0,059
Grupo 14 (0.5 mg/kg AD12971)	0,762	0,074	0,082
Grupo 15 (0.5 mg/kg AD12096)	0,688	0,174	0,233

[262] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 20 anterior, cada uno de los agentes de ARNi de CFB, todos los cuales se dirigen a la posición 2399 del gen CFB, mostraron reducciones de ARNm de mCFB en el hígado.

Ejemplo 9. *Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.*

[263] En el día 1, a los ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad se les administró una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 0,5 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o

control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), de acuerdo con la siguiente Tabla 21.

Tabla 21. Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 9

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	1667	0,5 mg/kg AD12088	Inyección s.c. única el día 1
3	1667	0,5 mg/kg AD12552	Inyección s.c. única el día 1
4	1667	0,5 mg/kg AD12559	Inyección s.c. única el día 1
5	1667	0,5 mg/kg AD12563	Inyección s.c. única el día 1
6	1667	0,5 mg/kg AD13123	Inyección s.c. única el día 1
7	1667	0,5 mg/kg AD13124	Inyección s.c. única el día 1
8	1667	0,5 mg/kg AD13125	Inyección s.c. única el día 1
9	1667	0,5 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
10	1667	0,5 mg/kg AD13127	Inyección s.c. única el día 1
11	1667	0,5 mg/kg AD13128	Inyección s.c. única el día 1
12	1667	0,5 mg/kg AD13036	Inyección s.c. única el día 1
13	1667	0,5 mg/kg AD13037	Inyección s.c. única el día 1
14	1667	0,5 mg/kg AD13038	Inyección s.c. única el día 1
15	1667	0,5 mg/kg AD13039	Inyección s.c. única el día 1
16	1667	0,5 mg/kg AD13040	Inyección s.c. única el día 1
17	1667	0,5 mg/kg AD13041	Inyección s.c. única el día 1

[264] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Los agentes de ARNi de CFB en los Grupos 2-17 incluyeron cada uno

secuencias de nucleótidos que, aunque también son homólogos al transcrito del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 1667 del gen de CFB como se observó en la Tabla 21 anterior, pero tuvieron diferentes modificaciones químicas. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[265] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 22. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 9 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica))	1000	0,061	0,064
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD12088)	0,763	0,058	0,063
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD12552)	0,545	0,036	0,039
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD12559)	0,462	0,039	0,043
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD12563)	0,560	0,065	0,074
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD13123)	0,701	0,078	0,088
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD13124)	0,473	0,044	0,049
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD13125)	0,458	0,029	0,030
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD13126)	0,409	0,091	0,117
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD13127)	0,877	0,091	0,102
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD13128)	0,896	0,113	0,129
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD13036)	0,712	0,051	0,055
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD13037)	0,681	0,088	0,101
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD13038)	0,416	0,043	0,048
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD13039)	0,568	0,028	0,030

Grupo 16 (0,5 mg/kg AD13040)	0,383	0,038	0,042
Grupo 17 (0,5 mg/kg AD13041)	0,575	0,047	0,052

[266] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 22 anterior, cada uno de los agentes de ARNi de CFB, que todos se dirigen a la posición 1667 del gen CFB, mostró al menos reducciones numéricas de ARNm de mCFB en el hígado, y varios lograron una inhibición significativa.

Ejemplo 10. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[267] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 0,5 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), que incluyó los Grupos en la siguiente Tabla 23:

Tabla 23. Posiciones objetivo y grupos de dosificación del Ejemplo 10

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	2399	0,5 mg/kg AD12964	Inyección s.c. única el día 1
3	2399	0,5 mg/kg AD13816	Inyección s.c. única el día 1
4	2399	0,5 mg/kg AD13817	Inyección s.c. única el día 1
5	2399	0,5 mg/kg AD13818	Inyección s.c. única el día 1
6	2399	0,5 mg/kg AD13819	Inyección s.c. única el día 1

7	1667	0,5 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
8	1667	0,5 mg/kg AD13436	Inyección s.c. única el día 1
9	1667	0,5 mg/kg AD13930	Inyección s.c. única el día 1
10	1667	0,5 mg/kg AD13931	Inyección s.c. única el día 1
11	1667	0,5 mg/kg AD13932	Inyección s.c. única el día 1
12	1667	0,5 mg/kg AD13933	Inyección s.c. única el día 1
13	1667	0,5 mg/kg AD13934	Inyección s.c. única el día 1
14	1667	0,5 mg/kg AD13935	Inyección s.c. única el día 1

[268] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó secuencias de nucleótidos que, aunque también eran homólogas a la transcripción del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 1667 o en la posición 2399 del gen de CFB, como se observó en la Tabla 23 anterior. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[269] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se

normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 24. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 10 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,189	0,233
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD12964)	0,403	0,048	0,054
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD13816)	0,646	0,074	0,084
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD13817)	0,635	0,097	0,114
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD13818)	0,592	0,080	0,092
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD13819)	0,678	0,109	0,129
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD13126)	0,506	0,090	0,109
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD13436)	0,516	0,076	0,089
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD13930)	0,597	0,157	0,214
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD13931)	0,939	0,157	0,189
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD13932)	0,547	0,108	0,135
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD13933)	0,410	0,047	0,053
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD13934)	0,459	0,087	0,107
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD13935)	0,437	0,116	0,159

[270] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 24, anteriormente, el Grupo 10 (AD13931) sustituyó un nucleótido U en la posición 13 de la cadena antisentido (5'→3'), formando así un bamboleo U:G con el gen CFB, y mostró solo una reducción mínima del ARNm de mCFB que hacía que el agente de ARNi de CFB estuviera esencialmente inactivo (*compare* AD13931 (Grupo 10) *con* AD13436 (Grupo 8)). El agente de ARNi de CFB del Grupo 11, mientras tanto, incluyó una discrepancia con el ARNm objetivo en la posición 15 de la cadena antisentido (5'→3'), también sustituyendo un nucleótido U por una C y formando así un bamboleo U:G con el ARNm de CFB (y la cadena sentido), que fue más tolerado que el Grupo 10, pero aún no fue tan potente en actividad como una versión más complementaria a la diana del gen CFB

(compare AD13932 (Grupo 11) (~43 % de reducción (0,547) con AD13436 (Grupo 8) (~49 % de reducción (0,516).

[271] Por el contrario, el agente de ARNi de CFB del Grupo 12 también incluyó una discrepancia con el ARNm de CFB diana donde se sustituyó un nucleótido U por un nucleótido C, pero esta vez en la posición 16 de la cadena antisentido (5'→3), y a pesar de este cambio en la secuencia de cadena antisentido para dejar de formar un par de bases Watson-Crick con el ARNm de CFB notificado (SEQ ID NO:1) en esta posición (así como con la cadena sentido de este agente de ARNi de CFB en particular), pero formando un bamboleo U:G, conduce de forma sorprendente e inesperada a una mejora de aproximadamente el 10 % en la actividad de silenciamiento del gen CFB, lo que lo convierte en el agente de ARNi de CFB más potente de este estudio en particular. (*Comparar* AD13933 (Grupo 12) que muestra el nivel más alto de reducción en este estudio al 59 % (0,410) de una dosis única subcutánea (s.c.) de 0,5 mg/kg, *con* AD13436 (Grupo 8) que muestra solo una reducción del 49 % (0,516); *ver también* Tabla 1 (posición 1667 Secuencia diana de ARNm: UGUGGUGUCUGAGUACUUU (SEQ ID NO:45) (subraye la posición 16 discutida anteriormente donde AD13933 forma un par de bases oscilantes G:U con la transcripción del gen CFB en lugar de un par de bases C:G)). De manera similar, el Grupo 13 (AD13934, que insertó un par oscilante G:U en la posición 18 modificando la cadena antisentido), aunque no tan potente como el Grupo 12, tuvo una actividad inhibidora mejorada en comparación con la secuencia totalmente complementaria del Grupo 8 (AD13436). Aunque el motivo exacto de las mejoras inesperadas observadas en el Grupo 12 (AD13933) y el Grupo 13 (AD13934) en comparación con los agentes de ARNi que tienen secuencias de cadenas antisentido más totalmente complementarias a la diana génica de CFB (AD13436) solo puede plantearse, y sin limitarse a ninguna teoría, se cree que los cambios en la termodinámica del agente de ARNi de CFB mediante la modificación de la secuencia de nucleótidos en estas posiciones específicas conducen a una carga de RISC mejorada de la cadena antisentido y/o propiedades de escape endosomal mejoradas para permitir más del agente de ARNi en las células dadas, sin causar una disminución de la actividad inhibidora que se esperaría de la falta de complementariedad total (y, por lo tanto, el potencial de unión) al gen CFB (como se observó, por ejemplo, con el cambio en la secuencia realizada en el Grupo 10).

Ejemplo 11. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[272] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg o 3,0 mg/kg de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), que incluyó los Grupos en la siguiente Tabla 25:

Tabla 25. Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 11

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	1667	0,3 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
3	1667	1,0 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
4	1667	3,0 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
5	1667	0,3 mg/kg AD13933	Inyección s.c. única el día 1
6	1667	1,0 mg/kg AD13933	Inyección s.c. única el día 1
7	1667	3,0 mg/kg AD13933	Inyección s.c. única el día 1
8	1667	0,3 mg/kg AD13934	Inyección s.c. única el día 1
9	1667	1,0 mg/kg AD13934	Inyección s.c. única el día 1
10	1667	3,0 mg/kg AD13934	Inyección s.c. única el día 1
11	1667	0,3 mg/kg AD13935	Inyección s.c. única el día 1
12	1667	1,0 mg/kg AD13935	Inyección s.c. única el día 1
13	1667	3,0 mg/kg AD13935	Inyección s.c. única el día 1

[273] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó secuencias de nucleótidos

que, aunque también eran homólogas a la transcripción del gen de CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen de CFB humano en la posición 1667 del gen de CFB, como se observó en la Tabla 25 anterior. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[274] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

Tabla 26. Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 11 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1000	0,137	0,158
Grupo 2 (0,3 mg/kg AD13126)	0,509	0,077	0,091
Grupo 3 (1,0 mg/kg AD13126)	0,220	0,029	0,033
Grupo 4 (3,0 mg/kg AD13126)	0,074	0,012	0,015
Grupo 5 (0,3 mg/kg AD13933)	0,571	0,096	0,115
Grupo 6 (1,0 mg/kg AD13933)	0,354	0,080	0,104
Grupo 7 (3,0 mg/kg AD13933)	0,111	0,016	0,019
Grupo 8 (0,3 mg/kg AD13934)	0,753	0,230	0,331
Grupo 9 (1,0 mg/kg AD13934)	0,335	0,065	0,080
Grupo 10 (3,0 mg/kg AD13934)	0,082	0,014	0,017
Grupo 11 (0,3 mg/kg AD13935)	0,645	0,140	0,179
Grupo 12 (1,0 mg/kg AD13935)	0,246	0,036	0,042
Grupo 13 (3,0 mg/kg AD13935)	0,096	0,011	0,013

[275] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 26 anterior, cada uno de los agentes de ARNi de CFB mostró una

inhibición génica sólida, y los cuatro agentes de ARNi de CFB analizados mostraron una respuesta a la dosis clara.

Ejemplo 12. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en monos cynomolgus.

[276] Los agentes de ARNi de CFB AD12964, AD13126, AD13933 y AD13934 se evaluaron en monos cynomolgus (cynos). El día 1 y el día 29, cuatro grupos de tres cinos macho (n = 3 por grupo) recibieron respectivamente una inyección subcutánea de 0,3 ml/kg (aproximadamente 1,5 ml de volumen, dependiendo de la masa animal) que contenía 3,0 mg/kg (mpk) de un agente de ARNi CFB (un agente de ARNi CFB por grupo), formulado en solución salina isotónica.

[277] Los agentes de ARNi de CFB incluyeron nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s).

[278] Los días -7 (antes de la dosis), 1 (antes de la dosis), 8 y 15, se recogieron muestras de suero. La Figura 1 muestra los niveles séricos de proteína CFB de macaco cangrejero (CFBc) normalizados hasta los niveles del día 1 antes de la dosis, representados por cada medición de la fecha de recogida de suero hasta la semana 2 (*por ejemplo*, en la Fig. 1, la semana 0 es el día 1; la semana 4 es el día 29).

[279] Las reducciones en el CFB también se correlacionan con una vía alternativa del complemento (PA) comprometida. El ensayo Wieslab® AP es un ensayo basado en ELISA que detecta el complejo de ataque a la membrana del complemento (MAC), que es un efector citolítico de la inmunidad en el paso final de la cascada del complemento. (Consulte el ejemplo 13 a continuación para obtener más información sobre el ensayo Wieslab® AP que se utilizó). Dado que la placa está recubierta con un activador específico de la vía alternativa, el kit es específico de la vía alternativa. La Figura 2 muestra la actividad relativa medida por el ensayo Wieslab® AP normalizado a los niveles D1 previos a la dosis, representada por cada medición de la fecha de recogida de suero hasta la semana 2 (*por ejemplo*, en la Fig. 1, la semana 0 es el día 1; la semana 4 es el día 29)

[280] Como se muestra en la Figura 1, cada uno de los agentes de ARNi de CFB evaluados dio como resultado una reducción significativa del nivel de proteína CFB en suero, pero en diferentes grados. De forma similar, como se muestra en la Figura 2, el ensayo Wieslab® AP que evaluó la actividad de la vía alternativa del complemento respaldó la pérdida de función correlacionada con las reducciones del nivel de proteína CFB. Para el día 15, los cuatro agentes de ARNi CFB analizados dieron lugar al 70 % (AD12964), 92 % (AD13933), 87 % (AD13934) y 73 % (AD13126) de reducción de la proteína CFB sérica (Figura 1), respectivamente. En consecuencia, estas disminuciones de los niveles séricos de CFB se acompañaron de una pérdida significativa de la actividad de la vía alternativa del complemento medida por el ensayo Wieslab® AP del 47 % (AD12964), 81 % (AD13933), 75 % (AD13934) y 49 % (AD13126), respectivamente (Figura 2).

Ejemplo 13. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en monos cynomolgus en 85 días de duración.

[281] Para el estudio descrito en el Ejemplo 12, las observaciones y evaluaciones con respecto al tratamiento con el agente de ARNi de CFB AD13933 (pero no los otros) se mantuvieron hasta el día 85 después de la primera inyección (día 1), con el fin de caracterizar más a fondo los efectos farmacodinámicos. Se analizaron las muestras de suero recogidas cada dos semanas después de la 1.ª inyección (es decir, semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12).

[282] La medición semicuantitativa de los niveles séricos de CFB de macacos cangrejeros se llevó a cabo mediante transferencia Western utilizando Jess (ProteinSimple, MN, EE. UU.). La concentración de proteínas de las muestras de suero se midió utilizando el kit de ensayo de proteínas BCA de Thermo Scientific- Pierce-BCA (n.o de cat. 23227, Thermo Scientific-). El anticuerpo primario que detecta el CFB sérico se compró de Sigma (n.o de cat. HPA001817) y el anticuerpo primario que detecta la transferrina se compró de R&D Systems (n.o de cat. AF3987SP). Los niveles séricos de proteína CFB se normalizaron con los niveles de transferrina y luego se compararon con los niveles correspondientes del día 1 de cada animal. Todos los suministros necesarios para los ensayos Western blot se adquirieron de ProteinSimple.

[283] Además, se evaluó la actividad de hemólisis para el agente de ARNi de CFB AD13933. La actividad de hemólisis es sensible a la reducción, ausencia y/o inactividad de los componentes clave del sistema del complemento. Como se señaló, hay tres vías de

activación del complemento: la vía alternativa, la vía clásica y la vía de la lectina. Dado que las tres vías de activación del sistema del complemento requieren el acoplamiento del CFB para causar lesiones tisulares *in vivo* (véase, por ejemplo, Thurman, J. y Holers, V.M., J. Inmunológico. El 1 de febrero de 2006, 176(3) 1305-1310), se midió la activación de la vía alternativa del complemento (PA) para evaluar el efecto de la derribación de CFB en el sistema del complemento. La PA solo requiere iones Mg^{2+} , mientras que las vías clásicas y de lectina requieren Ca^{2+} y Mg^{2+} . Esta diferencia se utilizó para analizar solo la PA en presencia de proteínas clásicas y de la vía de la lectina. En la realización del ensayo se aplicaron eritrocitos de conejo, que se sabe que activan espontáneamente la PA en la mayoría de las especies de mamíferos.

[284] Métodos

[285] *Análisis de hemólisis (vía alternativa)*

[286] El ensayo de hemólisis para la vía alternativa se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo modificado proporcionado por Complement Technology, Inc. (<https://www.complementtech.com>) mediante la medición de la hemólisis de glóbulos rojos de conejo sensibilizados. Brevemente, para cada reacción de 100 μ l de volumen total en una placa de 96 pocillos, se incubaron 8-30 μ l de 2x muestras de suero diluidas con 50 μ l de GVB0, 5 μ l de $MgEGTA$ 0,1 M y 25 μ l de eritrocitos de conejo (5×10^8 /ml). La mezcla se incubó a 37 °C durante 30 min, seguido de la adición de 100 μ l de GVBE para detener la reacción. Después de la centrifugación, se transfirieron 100 μ l de sobrenadante a una nueva placa. La hemólisis se determinó analizando la densidad óptica de los sobrenadantes a 412 nM. El lisado máximo de células sanguíneas se logró con incubación a 37 °C durante 60 minutos. Todos los reactivos se compraron a Complement Technology, Inc (Texas, EE. UU.).

[287] Una unidad AP50 se define como la cantidad de suero necesaria para causar el 50 % de la lisis de eritrocitos. Esto se calcula restando la DO de fondo de todas las muestras y, a continuación, dividiéndolas por el control de maximallisis. Las curvas se representan $\ln(\text{dilución})$ frente a $\ln(\text{lisis})$. Se seleccionan tres puntos alrededor del 50 % de lisis máx. para crear una línea que se utiliza para calcular una unidad AP50. En función de la dilución, se puede calcular el valor de AP50 U/ml para cada muestra.

[288] *Ensayo de hemólisis (vía clásica)*

[289] El ensayo de hemólisis para la vía clásica se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo modificado proporcionado por Complement Technology, Inc.

(<https://www.complementtech.com>). Brevemente, para cada reacción de 120 µl de volumen total con GVB++, las muestras de suero se diluyeron inicialmente 20 veces, seguidas de 1:2,5 y tres veces más en diluciones 1:1,5. Se incubaron quince µl de muestra de suero diluida con GVB++ con 10 µl de eritrocitos de oveja recubiertos con anticuerpo de conejo (células EA, 5 x 10⁸/ml). La mezcla se incubó a 37 °C durante 30 min, seguido de la adición de 100 µl de GVBE frío para detener la reacción. Después de la centrifugación a 1000 g durante 5 minutos, se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una nueva placa. La hemólisis se determinó analizando la densidad óptica de los sobrenadantes a 412 nm. Todos los reactivos se compraron a Complement Technology, Inc (Texas, EE. UU.).

[290] Una unidad CH50 se define como la cantidad de suero necesaria para causar lisis de eritrocitos al 50 %. Esto se calcula restando la DO de fondo de todas las muestras y dividiéndolas por el control de lisis máxima. Las curvas se representan ln(dilución) frente a ln(lisis). Se seleccionan tres puntos alrededor del 50 % de lisis máx. para crear una línea que se utilice para calcular una unidad CH50. En función de la dilución, se puede calcular el CH50 U/ml para cada muestra.

[291] *Wieslab® Ensayo (vías alternativas y clásicas)*

[292] La medición cuantitativa de la vía alternativa del complemento y la actividad clásica de los monos cynomolgus se llevó a cabo mediante el uso de un kit ELISA competitivo *in vitro* (n.o de cat. COMPLAP330, COMPLCP310, Svar Life Science AB). Las muestras de suero se analizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[293] Resultados

[294] El tratamiento con AD13933 provocó una rápida disminución de los niveles séricos de CFB después de la primera inyección. El día 15, el agente de ARNi de CFB AD13933 mostró una reducción del 95 % de la proteína de CFB en suero. La reducción se reforzó aún más con la segunda inyección administrada el día 29. El nivel bajo de proteína CFB sérica se mantuvo en no más del 5 % de los niveles iniciales hasta el día 85 (semana 12) (véase Figura 3). Los datos de cada uno de los cilindros se proporcionan en la siguiente tabla:

[295] Tabla 30. Niveles séricos de proteína cCFB (normalizados hasta el día 1), animales individuales a los que se administraron dos dosis de AD13933 los días 1 y 29:

ID de grupo	Día 1	Día 15	Día 29	Día 43	Día 57	Día 71	Día 85
Cyno 1	1.000	0.0494	0.0114	0.0081	0.0073	0.0072	0.0243
Cyno 2	1.000	0.0413	0.0684	0.0241	0.0221	0.0659	0.1148

Cyno 3	1.000	0.0537	0.0431	0.0082	0.0093	0.0126	0.0235
---------------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

(Véase también la Figura 3, que representa los valores medios). Como se muestra a partir de los datos presentados en la presente descripción, AD13933 conduce a reducciones superiores a aproximadamente el 95 % ya en el día 15 y mostró una fuerte inhibición hasta el día 85 (con dos de los tres cinos aún con reducciones de aproximadamente el 98 % en los niveles de proteína cCFB (0,0243 – Cino 1; 0,0235 – Ciclo 3).

[296] También se evaluaron los niveles séricos de proteína Bb, un componente de la C3 convertasa. En la vía alternativa de activación del complemento, el CFB se une a C3b y escinde C3 para generar C3b. Sin embargo, el propio CFB se escinde solo cuando se une a C3b. El fragmento Bb expresa la actividad de la serina proteasa, pero puede escindir C3 y C5 solo mientras permanece unido a C3b. CFB y C3 generan así un bucle de amplificación, en el que Bb es un marcador adecuado que refleja la activación de la vía alternativa. Los niveles séricos de Bb se cuantificaron mediante ELISA utilizando EIA MicroVue Bb Plus (Quidel, San Diego, CA, EE. UU.). Los niveles séricos de Bb mostraron un nivel de reducción similar al de los niveles de proteína CFB, y se mantuvieron por debajo del 30 % de los niveles iniciales desde el día 15 hasta el día 85 (*ver* Figura 4).

[297] En consecuencia, las disminuciones observadas de los niveles séricos de CFB y Bb se acompañaron de una pérdida significativa de la actividad de la vía alternativa del complemento medida tanto por la hemólisis AP50 como por el ensayo Wieslab® AP, respectivamente. Dos dosis de del tratamiento con AD13933 a 3 mpk causaron una disminución de más del 75 % mediante el análisis de hemólisis AP (día 43, figura 5) y una reducción de aproximadamente el 90 % mediante el análisis de Wieslab® AP (día 43, figura 6). Además, se estableció que el CFB solo participó en la vía alternativa en cascada del complemento. Como se esperaba, se detectó un cambio significativo en no en la actividad de la vía clásica, medida mediante el ensayo de hemólisis de CR (CH50, Figura 7) y el ensayo de Wieslab® de PC (vía clásica) (Figura 8).

Ejemplo 14. Pruebas *in vivo* de agentes de ARNi CFB en ratones de tipo salvaje.

[298] En el día 1, se administró a ratones C57bl/6 machos de seis a ocho semanas de edad una única administración subcutánea de 200 µl/20 g de peso animal que contenía 0,5 mg/kg de un agente de ARNi CFB formulado en solución salina isotónica, o control con

vehículo (solución salina isotónica sin agente de ARNi), que incluyó los Grupos en la siguiente Tabla 28:

[299] **Tabla 28.** Posiciones objetivo y grupos de dosificación del ejemplo 14

Grupo	Posición del gen objetivo (dentro de la SEQ ID NO: 1)	Agente de ARNi y dosis	Pauta posológica
1	N/D	Solución salina (sin agente de ARNi)	Inyección s.c. única el día 1
2	1667	0,5 mg/kg AD13126	Inyección s.c. única el día 1
3	2399	0,5 mg/kg AD12964	Inyección s.c. única el día 1
4	2399	0,5 mg/kg AD13391	Inyección s.c. única el día 1
5	2399	0,5 mg/kg AD13383	Inyección s.c. única el día 1
6	2399	0,5 mg/kg AD14270	Inyección s.c. única el día 1
7	2399	0,5 mg/kg AD14271	Inyección s.c. única el día 1
8	2399	0,5 mg/kg AD14272	Inyección s.c. única el día 1
9	2399	0,5 mg/kg AD14273	Inyección s.c. única el día 1
10	2399	0,5 mg/kg AD14274	Inyección s.c. única el día 1
11	2399	0,5 mg/kg AD14275	Inyección s.c. única el día 1
12	2399	0,5 mg/kg AD14276	Inyección s.c. única el día 1
13	2399	0,5 mg/kg AD14277	Inyección s.c. única el día 1
14	2399	0,5 mg/kg AD14278	Inyección s.c. única el día 1
15	2399	0,5 mg/kg AD14279	Inyección s.c. única el día 1
16	2399	0,5 mg/kg AD14280	Inyección s.c. única el día 1
17	2399	0,5 mg/kg AD14281	Inyección s.c. única el día 1
18	2399	0,5 mg/kg AD14282	Inyección s.c. única el día 1
19	2399	0,5 mg/kg AD14283	Inyección s.c. única el día 1
20	2399	0,5 mg/kg AD14284	Inyección s.c. única el día 1

[300] Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente

descripción. (véase Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s). Cada uno de los agentes de ARNi de CFB incluyó secuencias de nucleótidos que, aunque también eran homólogas a la transcripción del gen CFB de ratón, se diseñaron para inhibir la expresión de un gen CFB humano en cualquiera de las posiciones 1667 del gen CFB (Grupo 2), o en la posición 2399 del gen CFB (Grupos 3-20), como se observó en la Tabla 25 anterior. (Véase también, SEQ ID NO:1 y Tabla 2 para el gen CFB referenciado).

[301] Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir, inyecciones subcutáneas) en la piel suelta sobre el cuello y la zona del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo (n = 4). Los ratones se sacrificaron el día 15 del estudio y el ARN total se aisló de ambos hígados después de la recogida y homogeneización. La expresión de ARNm de CFB de ratón se cuantificó mediante PCR cuantitativa basada en sonda, se normalizó a la expresión de beta-actina de ratón y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, intervalo de confianza +/- 95 %).

[302] **Tabla 29.** Promedio relativo de ARNm de CFB de ratón en el sacrificio (día 15) en el ejemplo 13 en hígado de ratón

ID de grupo	Promedio relativo de ARNm de mCFB	Bajo (error)	Alto (error)
Grupo 1 (sin tratamiento)	1000	0,123	0,140
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD13126)	0,501	0,072	0,083
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD12964)	0,389	0,092	0,120
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD13391)	0,475	0,074	0,087
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD13383)	0,399	0,071	0,087
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD14270)	0,433	0,064	0,075
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD14271)	0,435	0,095	0,121
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD14272)	0,424	0,058	0,067
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD14273)	0,621	0,097	0,115
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD14274)	0,600	0,058	0,064
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD14275)	0,616	0,097	0,116
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD14276)	0,409	0,056	0,065

Grupo 13 (0,5 mg/kg AD14277)	0,500	0,143	0,201
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD14278)	0,462	0,066	0,077
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD14279)	0,579	0,139	0,184
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD14280)	0,706	0,040	0,043
Grupo 17 (0,5 mg/kg AD14281)	0,525	0,060	0,067
Grupo 18 (0,5 mg/kg AD14282)	0,678	0,150	0,193
Grupo 19 (0,5 mg/kg AD14283)	0,677	0,128	0,158
Grupo 20 (0,5 mg/kg AD14284)	0,552	0,096	0,116

[303] Los datos se normalizaron al grupo tratado con solución salina (grupo 1). Como se muestra en la Tabla 26 anterior, cada uno de los agentes de ARNi de CFB mostró inhibición de la expresión génica de CFB con varias reducciones que lograron aproximadamente o más del 50 % en el ARNm de mCFB.

Ejemplo 15. Ensayo clínico de fase I/IIa para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis únicas y múltiples de un agente de ARNi CFB en voluntarios humanos sanos y sujetos adultos con nefropatía mediada por complemento.

[304] Se está iniciando un estudio de fase I/IIa, de aumento escalonado de dosis única y múltiple para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y efectos farmacodinámicos del agente de ARNi de CFB AD13933 formulado en tampón de fosfato sódico en voluntarios adultos sanos, así como en sujetos con nefropatía mediada por el complemento. El agente de ARNi de CFB AD13933 se formuló a 200 mg/ml (base de ácido libre o libre de sal) en una solución tampón acuosa que contenía fosfato de sodio monobásico 0,5 mM y fosfato de sodio dibásico 0,5 mM, en agua para inyección (“Sustancia farmacológica de ARNi de CFB formulada”).

[305] Se prevé que en cinco cohortes de dosis única ascendente (SAD) se inscriban 6 sujetos voluntarios sanos (NHV) normales (fármaco 2:1 aleatorizado:placebo) para recibir el principio activo de ARNi de CFB formulado a una dosis de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg, o placebo (es decir, 4 sujetos deben recibir el fármaco ARNi de CFB y 2 sujetos deben recibir placebo para cada cohorte) con controles de seguridad el día 15. Además, se prevé que tres cohortes de dosis múltiples ascendentes (DMA) inscriban cada

una a 6 sujetos con NHV (fármaco 2:1 aleatorizado:placebo) para recibir el principio activo de ARNi de CFB formulado a una dosis de 100 mg, 200 mg o 400 mg, o placebo, en dos dosis administradas el día 1 y el día 29. También se iniciará una cohorte en la que se inscribirán sujetos con nefropatía mediada por el complemento, en la que se inscribirán hasta 18 pacientes con NIgA, para recibir tres dosis totales del principio activo de ARNi CFB formulado el día 1, el día 29 y el día 113, a un nivel de dosis que se determinará en función de los datos de las cohortes de SAD y MAD.

Ejemplo 16. Pruebas in vivo de agentes de ARNi CFB en monos cynomolgus.

[306] El agente de ARNi de CFB AD13933 se evaluó en monos cynomolgus (cynos). El día 1 y el día 29, se administró a tres cinos macho ($n = 3$) una inyección subcutánea de 0,3 ml/kg (aproximadamente 1,5 ml de volumen, dependiendo de la masa animal) que contenía 0,5 mg/kg (mpk), 1,5 mg/kg o 4,5 mg/kg del agente de ARNi CFB AD13933 formulado en solución salina isotónica.

[307] El agente de ARNi de CFB AD13933 incluyó nucleótidos modificados que se conjugaron en el extremo terminal 5' de la cadena sentido a un ligando de direccionamiento que incluyó tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) que tienen las secuencias modificadas como se expone en las estructuras dúplex en la presente descripción. (Consulte Tablas 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6 para obtener información específica sobre modificaciones y estructuras relacionadas con los agentes de ARNi CFB, incluido el ligando (NAG37)s).

[308] Los días -7 (antes de la dosis), 1 (antes de la dosis), 8, 15, 22, 29 (antes de la segunda dosis), se recogieron 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 y 85 muestras de suero.

[309] La administración del agente de ARNi de CFB AD13933 provocó una disminución significativa de CFB en suero después de dos semanas de la primera dosis y dicha reducción mostró una respuesta dependiente de la dosis. El nadir de los niveles séricos de proteína CFB apareció el día 43, donde se detectaron más del 90 % (para el grupo de 0,5 mg/kg) y el 95 % (para el grupo de 4,5 mg/kg) de reducción en comparación con los niveles iniciales correspondientes (Figura 9). El fragmento funcional de CFB en la activación de la vía alternativa, Bb, se redujo significativamente de forma similar con el tratamiento con el agente de ARNi de CFB AD13933 y mostró una disminución de más del 95 % en el nadir en todos los grupos tratados (Figura 10).

[310] La actividad del complemento afectada por el tratamiento con el agente de ARNi de CFB AD13933 también se midió mediante el ensayo de hemólisis y el ensayo Wieslab® (consulte el Ejemplo 12 y el Ejemplo 13 para obtener información sobre el ensayo). El agente de ARNi de CFB AD13933 provocó una disminución dependiente de la dosis en la actividad de la vía alternativa del complemento. En el valor mínimo, 4,5 mg/kg del agente de ARNi de CFB AD13933 causó más del 70 % (AP50 de hemólisis, Figura 11)) y el 90 % (análisis de Wieslab® AP, Figura 12)) de pérdida de actividad de la vía alternativa. Por otro lado, la actividad de la vía clásica medida por CH50 de hemólisis (Figura 13) y el ensayo de la CP (vía clásica) Wieslab® (Figura 14) (Figura 14), confirmando de nuevo que la inhibición de CFB causada por el agente de ARNi de CFB AD13933 no afecta a la vía clásica.

[311] Los resultados de este estudio sugieren que el agente de ARNi de CFB AD13933 silencia eficazmente la expresión génica de CFB. La administración repetida dio lugar a efectos farmacodinámicos adicionales. La proteína CFB en suero no solo disminuyó significativamente con el tratamiento del agente de ARNi de CFB AD13933 de una manera relacionada con la dosis, sino que la función relacionada con CFB de la actividad de la vía alternativa del complemento se vio dramáticamente comprometida en correlación con las reducciones de CFB.

Ejemplo 17. Evaluaciones toxicológicas de agentes de ARNi de CFB.

[312] El perfil de seguridad preclínico del agente de ARNi de CFB AD13933 se evaluó mediante una serie estándar de estudios *in vitro* y *in vivo*. Los resultados de los estudios *in vitro* sin BPL demostraron que existe poco potencial de inducción del sistema inmunitario innato (activación de la citocina y el complemento), toxicidad/citotoxicidad mitocondrial o agregación plaquetaria espontánea. El agente de ARNi de CFB AD13933 también demostró estar libre de efectos adversos en los sistemas nervioso central, respiratorio o cardiovascular, como demuestran los resultados de las evaluaciones de farmacología de seguridad.

[313] Se realizaron estudios toxicológicos de dosis repetidas utilizando administración subcutánea a una dosis cada cuatro semanas para evaluar el potencial de toxicidad general de AD13933. En la Tabla 6Tabla .

[314] **Tabla 31: Resumen de los niveles de efectos adversos no observados del estudio**

Tipo de estudio	NOAEL	
	Rata	Mono
Toxicología general, tres dosis Q4W a corto plazo	30 mg/kg	300 mg/kg

Abreviaturas: NOAEL = nivel sin efectos adversos observados; Q4W = cada 4 semanas.

[315] Los hallazgos microscópicos en el hígado de rata y en el lugar de la inyección en el riñón y en el mono y en los ganglios linfáticos fueron indicativos de captación y aclaramiento del agente de ARNi de CFB AD13933, similares a los descritos para otros fármacos de ARNi de N-acetil-galactosamina administrados por vía subcutánea. Aunque también se observaron hallazgos microscópicos en la glándula suprarrenal y el páncreas de las ratas, no se consideraron adversos. La incidencia y gravedad de la cariocitomegalia hepatocelular observada en ratas a las que se administró ≥ 100 mg/kg de ADS-020 se utilizó para asignar un NOAEL de 30 mg/kg; sin embargo, estos hallazgos consistieron en que no se correlacionaron las patologías clínicas y no se asociaron con efectos adversos aparentes sobre la función orgánica ni la salud general de los animales.

[316] Además, se realizó un análisis fuera de la diana en la secuencia de nucleótidos del agente de ARNi de CFB AD13933, e indicó que el agente de ARNi de CFB AD13933 es un agente de ARNi altamente específico del ARNm de CFB en humanos, con un potencial muy bajo de causar silenciamiento génico fuera de la diana, especialmente a dosis clínicamente relevantes.

[317] En conjunto, los resultados de los estudios de seguridad preclínica *in vitro* y *in vivo* respaldan que el agente de ARNi de CFB AD13933 es adecuado para el desarrollo clínico en humanos. No se considera que los efectos toxicológicos observados en los estudios en animales supongan un riesgo sustancial para la seguridad humana, ya que se produjeron a un nivel de dosis sustancialmente mayor que los previstos para su uso en estudios clínicos.

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[318] Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.