

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL FACTOR DE COAGULACIÓN XI (FXI)

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere, en parte, a composiciones y métodos que pueden usarse para inhibir la expresión del gen del factor de coagulación XI (FXI).

Antecedentes

- El equilibrio dinámico del sistema circulatorio requiere mecanismos que eviten la pérdida de sangre, así como los que contrarresten obstrucciones intravasculares inadecuadas. El factor de coagulación XI plasmático (en lo sucesivo en el presente documento, "FXI") sintetizado en el hígado, es un miembro de la "vía intrínseca" de la cascada de coagulación, un componente esencial de la vía de activación por contacto, favorece la producción de trombina, que a su vez es un componente importante que interviene en la formación de fibrina y ofrece protección frente a la fibrinólisis. Los niveles elevados de FXI son uno de los factores de riesgo para la trombosis venosa. La tromboembolia puede provocar afecciones tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus. La deficiencia de factor XI (también conocida como deficiencia de antecedente de tromboplastina plasmática (ATP), síndrome de Rosenthal y hemofilia C) es una enfermedad autosómica recesiva asociada a una tendencia a la hemorragia. La mayoría de los pacientes con deficiencia de factor XI no sangran espontáneamente, pero pueden sangrar gravemente después de un traumatismo. También pueden producirse niveles bajos de factor XI en otras patologías, incluyendo el síndrome de Noonan.

Los anticoagulantes más utilizados, warfarina, heparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM) y los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) para el tratamiento de la enfermedad trombótica, presentan todos ellos inconvenientes importantes. Por ejemplo, los anticoagulantes orales directos
5 (ACOD) Rivaroxabán, Dabigatrán y Edoxabán presentan todos ellos un aumento de las hemorragias, especialmente un mayor riesgo de hemorragia GI. Actualmente, sigue existiendo la necesidad de terapias para tratar las afecciones tromboembólicas sin riesgo de aumento de las hemorragias.

En consecuencia, es necesario encontrar tratamientos alternativos para
10 enfermedades trombóticas con perfiles clínicos más atractivos. Una de las tecnologías cruciales para desarrollar fármacos de ARNi dirigidos a FXI representa un enfoque novedoso para reducir los niveles de FXI y tratar enfermedades relacionadas con el FXI, tales como afecciones tromboembólicas sin aumentar el riesgo de hemorragia (afecciones tromboembólicas tales como
15 trombosis venosa, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo la trombosis asociada a la diálisis u otra afección procoagulante). En el presente documento también se proporcionan fármacos de ARNi dirigidos a FXI a un animal en riesgo de enfermedad
20 inflamatoria.

Sumario de la invención

En general, la presente divulgación presenta agentes de ARNi específicos del gen de FXI novedosos, composiciones que incluyen agentes de ARNi de FXI y métodos para inhibir la expresión de un gen de FXI *in vitro* y/o *in vivo* usando
25 los agentes de ARNi de FXI y las composiciones que incluyen agentes de ARNi

de FXI descritos en el presente documento. Los agentes de ARNi de FXI descritos en el presente documento pueden disminuir selectiva y eficientemente, inhibir o silenciar la expresión de un gen de FXI en un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o animal.

5 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, comprendiendo las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido una región de complementariedad a un transcrito de
10 ARN de FXI, en donde la región de complementariedad incluye al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1-3, y que comprende opcionalmente un ligando de direccionamiento.

Otro aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido
15 ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los
20 nucleótidos 143-173, 150-180, 380-410, 384-414, 389-419, 402-432, 419-449, 536-566, 1141-1171, 1488-1518, 1561-1591, 2111-2141, 2112-2142, 2113-2143, 2115-2145, 2111-2145 de SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEQ ID NO: 2,
25 en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial,

sustancial o totalmente complementarias entre sí.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 145-171, 152-178, 386-412, 382-408, 404-430, 1490-1516, 1563-1589, 2113-2139, 2114-2140, 2115-2141, 2117-2143, 2113-2143 de SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEQ ID NO: 2.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 148-168, 155-175, 385-405, 389-409, 394-414, 407-427, 424-444, 541-561, 1146-1166, 1493-1513, 1566-1586, 2116-2136, 2117-2137, 2118-2138, 2120-2140, 2116-2140 de SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEQ ID NO: 2.

En algunas realizaciones, el transcrito de ARN de FXI es SEQ ID NO: 1.

En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido pueden tener la misma longitud y longitudes diferentes. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 40 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud. En

algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 21 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido de los
5 agentes de ARNi pueden tener cada una de 15 a 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la cadena antisentido tiene independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la longitud de la cadena sentido es de independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
10 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen ambas 21 nucleótidos de longitud.

En algunas realizaciones, la cadena sentido es complementaria o sustancialmente complementaria a la cadena antisentido, y la región de
15 complementariedad tiene entre 15 y 23 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la región de complementariedad tiene 19-21 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la región de complementariedad tiene 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido
20 y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a parte de un transcrito de ARN de FXI, que comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1-3.

25 En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido

y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a parte de un transcrito de ARN de FXI que comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 apareamientos erróneos. En algunas

5 realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a una región diana de un transcrito de ARN de FXI que comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 apareamientos erróneos.

10 En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc es al menos sustancialmente complementaria a una cualquiera de una región diana de SEQ ID NO: 1 y se proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-3. En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc es totalmente complementaria a una cualquiera de una región diana de SEQ ID NO: 1 y se

15 proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-3. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena sentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3, en donde la secuencia de cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc

20 incluye una secuencia de cadena sentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3, en donde la secuencia de cadena sentido es totalmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena antisentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3. En algunas

25 realizaciones, el agente de ARNbc incluye las secuencias expuestas en forma

de una secuencia de dúplex en cualquiera de las Tablas 1-3.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos un nucleótido modificado. En determinadas realizaciones, todos o casi todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, al menos uno de los nucleótidos modificados comprende: 2'-O-metil nucleótido, 2'-fluoro nucleótido, 2'-desoxi nucleótido, mimético de 2'3'-seco nucleótido, nucleótido bloqueado, nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), 2'-F-Arabino nucleótido, 2'-metoxietil nucleótido, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido invertido abásico, 2'-OMe nucleótido invertido, 2'-desoxi nucleótido invertido, nucleótido de isomannida, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, morfolino nucleótido y 3'-OMe nucleótido, un nucleótido que incluye un grupo 5'-fosforotioato o un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, una fosforamidita o una base no natural incluyendo un nucleótido.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena antisentido.

En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos una unión internucleosídica de fosforotioato. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye al menos una unión internucleosídica de fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye al menos una unión internucleosídica de fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena sentido incluye 1, 2, 3, 4, 5 o 6 uniones internucleosídicas de fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye 1, 2, 3, 4, 5 o 6 uniones

internucleosídicas de fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido comprenden cada una independientemente dos uniones de fosforotioato en el extremo 5'. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido comprenden cada una independientemente dos uniones de fosforotioato en el extremo 3'.

En algunas realizaciones, todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

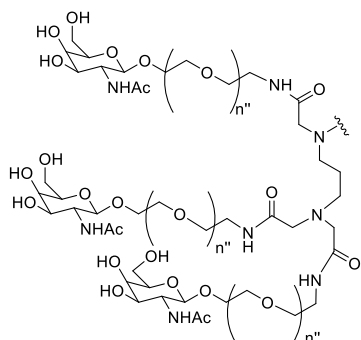
En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de un 2'-O-metil nucleótido, un 2'-fluoro nucleótido y un nucleótido modificado con UNA, en donde menos de 6 nucleótidos modificados son 2'-fluoro nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 3 o 5 2'-fluoro nucleótidos, preferentemente, la cadena antisentido comprende 5 2'-fluoro nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de un 2'-O-metil nucleótido y un 2'-fluoro nucleótido, en donde menos de 4 nucleótidos modificados son 2'-fluoro nucleótidos. En determinadas realizaciones, la cadena sentido comprende 3 2'-fluoro nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende al menos un nucleótido modificado con UNA y 5 2'-fluoro nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 5 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 2, 5, 12, 14 y 18 contando desde la primera posición apareada del extremo 5', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 5 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 2, 7, 12, 14 y 16 contando desde la primera posición apareada del extremo 5', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido

- comprende un nucleótido modificado con UNA en la posición 7 y 5 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 2, 5, 12, 14 y 18 contando desde la primera posición apareada del extremo 5', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende un nucleótido
- 5 modificado con UNA en la posición 7 y 5 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 2, 7, 12, 14 y 16 contando desde la primera posición apareada del extremo 5', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido comprende 3 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 8, 11 y 13 contando desde la primera posición apareada del extremo 3', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos.
- 10 En algunas realizaciones, la cadena sentido comprende 3 2'-fluoro nucleótidos en las posiciones 9, 11 y 13 contando desde la primera posición apareada del extremo 3', y el resto son 2'-O-metil nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada expuesta en una de las Tablas 2-3. En algunas realizaciones, la cadena
- 15 antisentido modificada es una secuencia de cadena antisentido modificada expuesta en una de las Tablas 2-3.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos un nucleótido modificado e incluye además uno o más grupos de direccionamiento o grupos de unión. En algunas realizaciones, los uno o más grupos de

20 direccionamiento o grupos de unión se conjugan con la cadena sentido. En algunas realizaciones, el grupo de direccionamiento o grupo de unión incluye N-acetil-galactosamina (GalNAc).

En algunas realizaciones, el grupo de direccionamiento tiene una estructura:

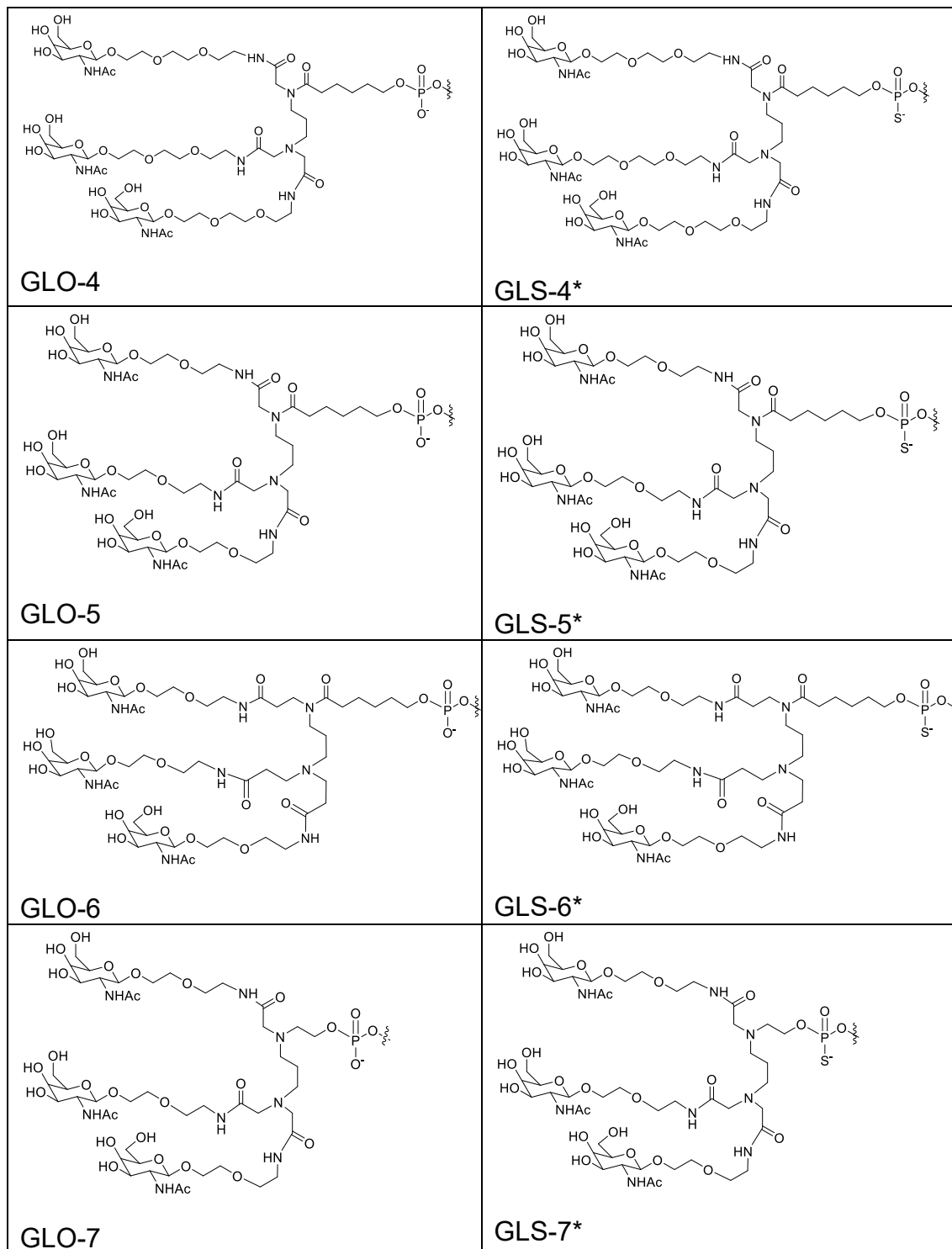


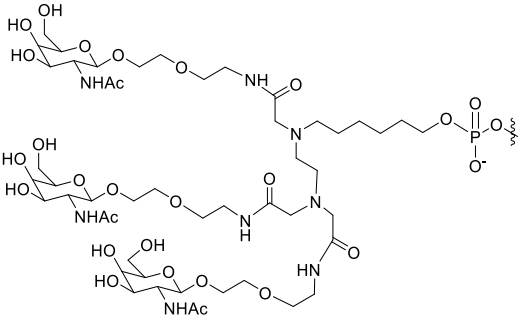
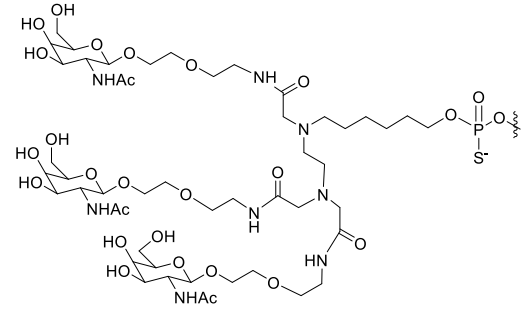
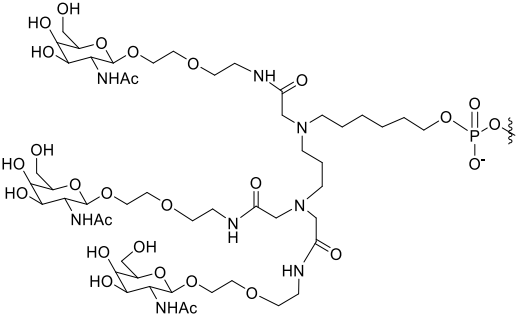
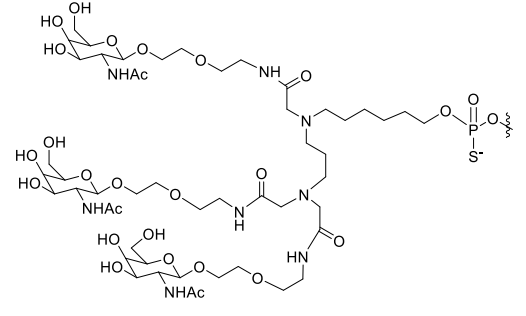
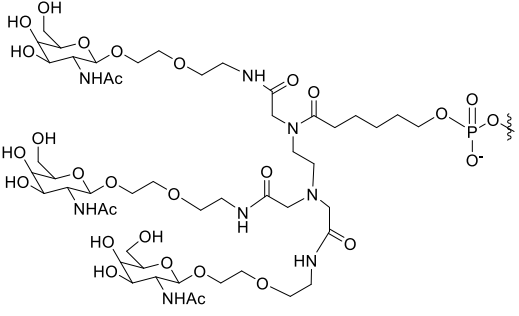
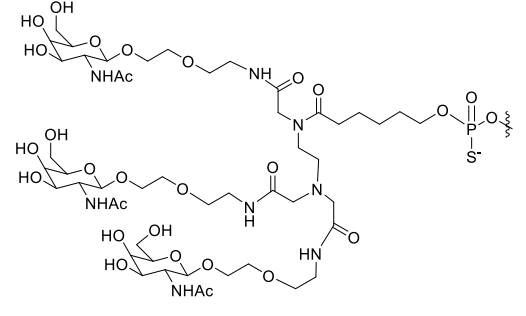
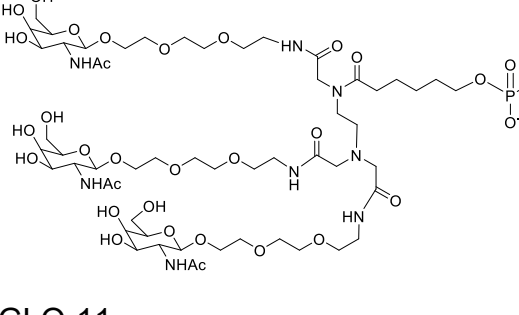
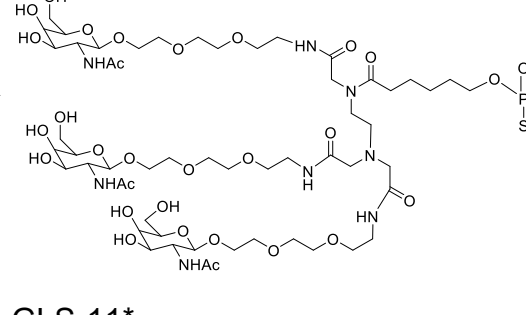
Fórmula I

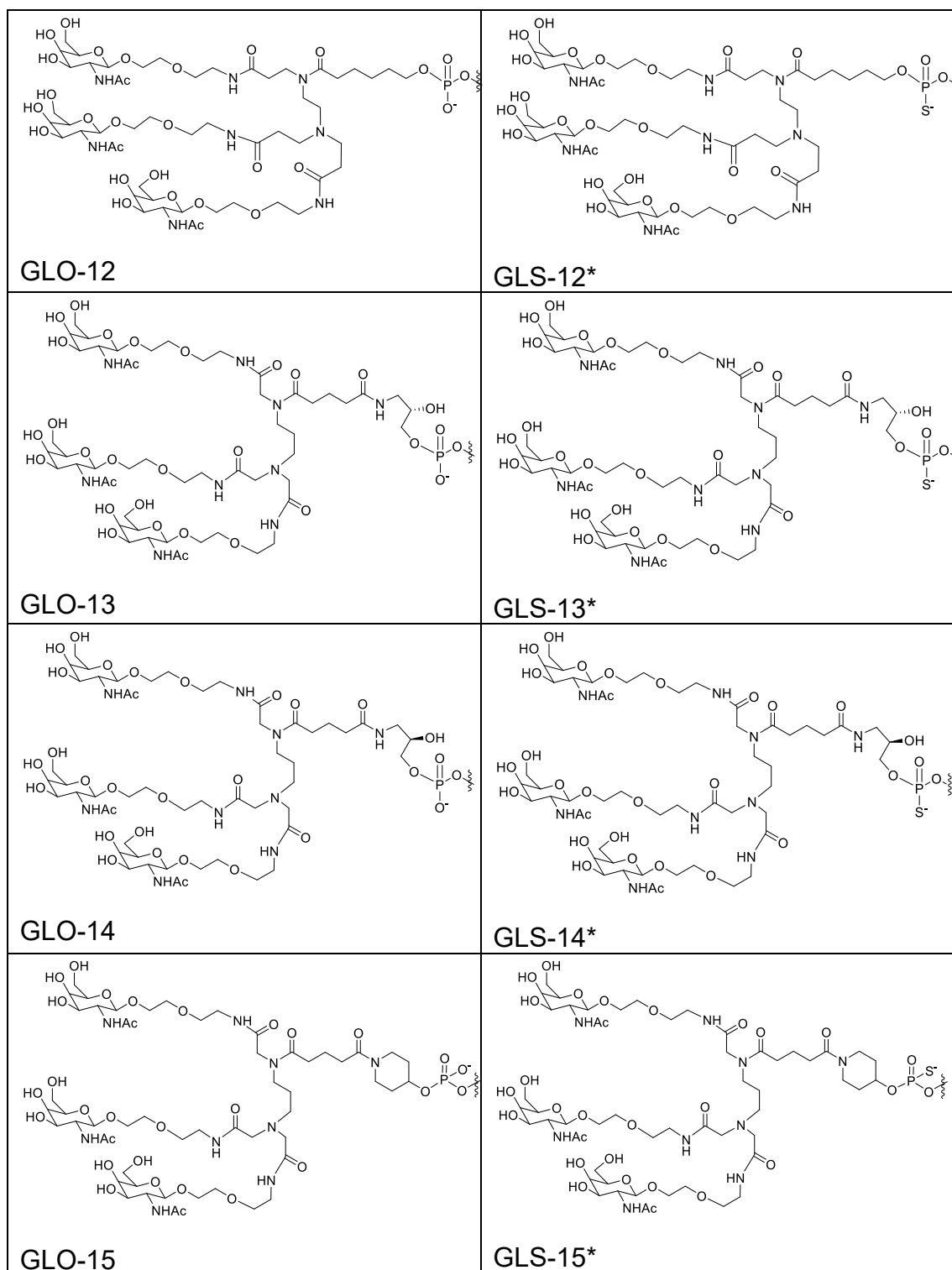
n'' se seleccionan independientemente de 1 o 2.

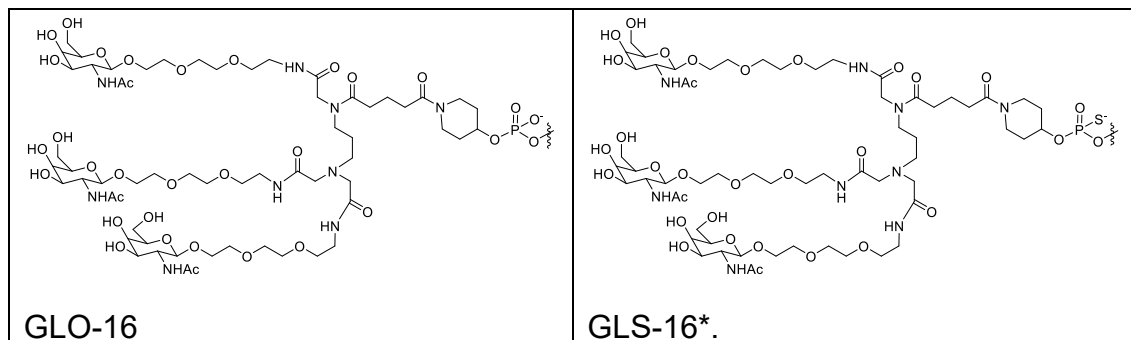
En algunas realizaciones, el grupo de direccionamiento tiene una estructura:

GLO-1	GLS-1*
GLO-2	GLS-2*
GLO-3	GLS-3*



 GLO-8	 GLS-8*
 GLO-9	 GLS-9*
 GLO-10	 GLS-10*
 GLO-11	 GLS-11*





En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de direccionamiento que se conjuga con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de direccionamiento que se conjuga con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido.

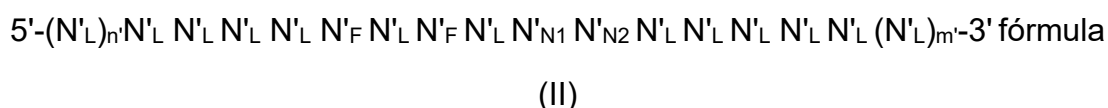
En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye un resto invertido abásico en el extremo 3'-terminal. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye uno o dos restos invertidos abásicos y/o uno o dos restos imann en el extremo 3' o/y 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo de la cadena sentido incluye un resto invertido abásico. En determinadas realizaciones, cada extremo de la cadena sentido incluye un resto imann.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc tiene dos extremos romos. En algunas realizaciones, al menos una cadena incluye un saliente 3' de al menos 1 nucleótido. En algunas realizaciones, al menos una cadena incluye un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

En determinadas realizaciones, el ARNbc comprende un dúplex seleccionado del grupo que consiste en AV01124.um, AV01126.um, AV01138.um, AV01141.um, AV01152.um, AV01180.um, AV01204.um, AV01124-19-1.um, AV01126-19-1.um, AV01138-19-1.um, AV01141-19-1.um, AV01152-19-1.um, AV01180-19-1.um, AV01204-19-1.um. En determinadas

realizaciones, el ARNbc comprende un dúplex seleccionado del grupo que consiste en AV01124, AV01126, AV01138, AV01141, AV01152, AV01180, AV01204. En determinadas realizaciones, el ARNbc comprende un dúplex seleccionado del grupo que consiste en AD00990, AD00991, AD00997, AD00768, AD00999, AD01002, AD00773, AD00998, AD00776, AD01018, AD00990-1, AD00991-1, AD00997-1, AD00998-1, AD00999-1, AD01002-1, AD01016-1, AD00990-2, AD00997-2, AD02352, AD02362, AD02375-1, AD02399, AD02444, AD02445, AD02446, AD02447.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria a un transcrito de ARN de FXI, en donde cada cadena tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la secuencia de cadena sentido puede estar representada por la fórmula (II):



en donde:

cada N'_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N'_{N1} y N'_{N2} representa independientemente un nucleótido modificado o sin modificar, N'_{N1} y N'_{N2} incluyen sólo un nucleótido modificado con 2'-flúor; cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o sin modificar, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y m' y n' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, N'_{N1} representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N'_{N2} representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

- 5 En algunas realizaciones, m' es 2 y n' es 4, o m' es 2 y n' es 2. En algunas realizaciones, m' es 1 y n' es 4, o m' es 1 y n' es 2. En algunas realizaciones, m' es 0 y n' es 4, o m' es 0 y n' es 2.

- En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de direccionamiento que se conjuga con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido, preferentemente, el grupo de direccionamiento es uno cualquiera seleccionado de los mencionados anteriormente GLO-1 a GLO-16 y GLS-1* a GLS-16*, más preferentemente, el grupo destinatario es el mencionado anteriormente GLS-15*.
- 10 En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de direccionamiento que se conjuga con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido.
- 15 En determinadas realizaciones, la cadena antisentido incluye un resto invertido abásico en el extremo 3'-terminal. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye uno o dos restos invertidos abásicos y/o uno o dos restos imann en el extremo 3' o/y 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo 3' y 5' terminal de la cadena sentido incluye independientemente un resto invertido
- 20 abásico. En determinadas realizaciones, cada extremo 3' y 5' terminal de la cadena sentido incluye independientemente un resto imann. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye dos restos invertidos abásicos en los extremos terminales 3' y 5' y cualquiera de los restos en los extremos terminales 3' o 5' se conjuga además con un grupo de direccionamiento, que
- 25 preferentemente es el mencionado anteriormente GLS-15*. En determinadas

realizaciones, la cadena sentido incluye dos restos imann en los extremos terminales 3' y 5' y cualquiera de los restos en los extremos terminales 3' o 5' se conjuga además con un grupo de direccionamiento, que preferentemente es el mencionado anteriormente GLS-15*.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región
10 complementaria a un transcrito de ARN de FXI, en donde cada cadena tiene de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la secuencia de cadena antisentido puede estar representada por la fórmula (III):



fórmula (III)

15 en donde:

cada N_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} y N_{M5} representa independientemente un nucleótido modificado o sin modificar; cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado o sin modificar, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y n es un número
20 entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M3} y N_{M5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

25 En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} y N_{M5} sólo tienen tres

nucleótidos modificados con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M3} y N_{M5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M4} representa un nucleótido modificado con UNA.

5 En algunas realizaciones, n es 1, o n es 2, o n es 3.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión del factor de coagulación XI (FXI), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido
10 forman un dúplex de ARNbc, en donde dicha cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a un transcrito de ARN de FXI, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos, en donde el dúplex de ARNbc representado por la fórmula (IV):

15 sentido: 5'-(N'_L) $_n$ N'_L N'_L N'_L N'_L N'_F N'_L N'_F N'_L N'_{N1} N'_{N2} N'_L N'_L N'_L N'_L N'_L (N'_L) $_m$ -3'
antisentido: 3'-(N_L) $_n$ N_{M1} N_L N_{M2} N_L N_F N_L N_{M3} N_L N_L N_L N_{M4} N_L N_{M5} N_L N_L N_F N_L -
5'

fórmula (IV)

en donde:

20 cada cadena tiene de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud;

cada N_F y N'_F representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro; N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N'_{N1} y N'_{N2} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado o sin modificar; N'_{N1} y N'_{N2}
25 incluyen sólo un nucleótido modificado con 2'-fluor; cada N_L y N'_L representa

independientemente un nucleótido modificado o sin modificar, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y m' , n' y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, N'_{N1} representa independientemente un
5 nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N'_{N2} representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, m' es 2 y n' es 4, o m' es 2 y n' es 2. En algunas realizaciones, m' es 1 y n' es 4, o m' es 1 y n' es 2.

10 En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M3} y N_{M5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} y N_{M5} sólo tienen tres
15 nucleótidos modificados con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M3} y N_{M5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M4} representa un nucleótido modificado con UNA.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de
20 direccionamiento que se conjuga con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido, preferentemente, el grupo de direccionamiento es uno cualquiera seleccionado de los mencionados anteriormente GLO-1 a GLO-16 y GLS-1* a GLS-16*, más preferentemente, el grupo destinatario es el mencionado anteriormente GLS-15*.
En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo de
25 direccionamiento que se conjuga con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido.

En determinadas realizaciones, la cadena antisentido incluye un resto invertido abásico en el extremo 3'-terminal. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye uno o dos restos invertidos abásicos y/o uno o dos restos imann en el extremo 3' o/y 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo 3' y 5' terminal de la cadena sentido incluye independientemente un resto invertido abásico. En determinadas realizaciones, cada extremo 3' y 5' terminal de la cadena sentido incluye independientemente un resto imann. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye dos restos invertidos abásicos en los extremos terminales 3' y 5' y cualquiera de los restos en los extremos terminales 3' o 5' se conjuga además con un grupo de direccionamiento, que preferentemente es el mencionado anteriormente GLS-15. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye dos restos imann en los extremos terminales 3' y 5' y cualquiera de los restos en los extremos terminales 3' o 5' se conjuga además con un grupo de direccionamiento, que preferentemente es el mencionado anteriormente GLS-15*. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc tiene dos extremos romos. En determinadas realizaciones, al menos una cadena incluye un saliente 3' de al menos 1 nucleótido. En determinadas realizaciones, al menos una cadena incluye un saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición que incluye cualquier realización del aspecto de agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención. En determinadas realizaciones, la composición también incluye un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición también incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales. En determinadas realizaciones, la composición se

envasa en un kit, recipiente, envase, dispensador, jeringa precargada o vial. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración subcutánea o se formula para la administración intravenosa (IV).

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una célula
5 que incluye cualquier realización de un aspecto de agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de inhibición de la expresión de un gen de FXI en una célula, incluyendo el
10 método: (i) preparar una célula que incluye una cantidad eficaz de cualquier realización del aspecto de agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención o cualquier realización de una composición mencionada anteriormente de la invención. En determinadas realizaciones, el método también incluye: (ii) mantener la célula preparada durante un tiempo suficiente para obtener la
15 degradación del transcrito de ARNm de un gen de FXI, inhibiendo de este modo la expresión del gen de FXI en la célula. En algunas realizaciones, la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea. En algunas realizaciones, la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV. En determinadas realizaciones,
20 el método también incluye evaluar la inhibición del gen de FXI, después de la administración del agente de ARNbc al sujeto, en donde un medio para la evaluación comprende: (i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto y (ii) comparar la una o más características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica
25 basal previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI y/o con

una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada a FXI, en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de FXI en el sujeto. En algunas realizaciones, la característica fisiológica es una o más de entre: el nivel de

5 ARNm de FXI y el nivel de proteína de FXI. Una reducción de la expresión de FXI también puede evaluarse indirectamente midiendo una disminución de la actividad biológica de FXI, por ejemplo, En algunas realizaciones, la proteína FXI puede ser una forma activa (FXIa). La forma activa de FXI puede promover la conversión de FIX de su forma inactiva (FIX) en su forma activa (FIXa). La

10 actividad de FXI puede evaluarse con un análisis de sangre que caracterice la coagulación de la sangre. Los ejemplos no limitantes de dichos análisis de sangre son la prueba del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) o la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa o TPTA). La actividad de FXI en una muestra de plasma de prueba puede probarse añadiendo la muestra de

15 plasma de prueba a una muestra de plasma inmunoagotada de FXI y comparando la coagulación de la muestra combinada resultante con una muestra de referencia con una cantidad de referencia de FXI.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la presencia de la

20 proteína FXI, incluyendo el método: administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquier aspecto de agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención o una realización de cualquier composición mencionada anteriormente de la invención, para inhibir la expresión del gen de FXI. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección asociada a

25 FXI es la afección tromboembólica. En determinadas realizaciones, la afección

tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo la trombosis asociada a la diálisis u otra afección procoagulante. También se proporcionan

5 métodos útiles para tratar, prevenir o mejorar una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia en un individuo. En determinadas realizaciones, el individuo está en riesgo de una enfermedad tromboembólica, incluyendo, pero sin limitación, infarto, trombosis, embolia, tromboembolia tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus.

10 Dichas enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Algunos factores de riesgo y causas de desarrollo de un cuadro tromboembólico incluyen inmovilidad, cirugía (particularmente cirugía ortopédica), diálisis, neoplasia maligna, gestación, edad madura, uso de anticonceptivos orales, fibrilación auricular, afección

15 tromboembólica previa, enfermedad inflamatoria crónica, trastornos protrombóticos de la coagulación hereditarios o adquiridos y trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT). Algunas de las consecuencias asociadas al desarrollo de una afección tromboembólica incluyen la disminución del flujo sanguíneo a través de un vaso afectado, la muerte del

20 tejido y la muerte.

En algunas realizaciones, el método también incluye: administrar una pauta terapéutica adicional al sujeto. En algunas realizaciones, la pauta terapéutica adicional incluye un tratamiento para la enfermedad o afección asociada a FXI. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden la

25 coadministración de una o más composiciones farmacéuticas descritas en el

presente documento con uno o más agentes farmacéuticos al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden la coadministración de una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento con uno o más agentes farmacéuticos en momentos diferentes. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos se preparan juntos en una única formulación. En determinadas realizaciones, una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos se preparan por separado. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen agentes anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen AINE/inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como, aspirina. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP), tales como, clopidogrel (PLAVIX) y ticlopidina (TICLID). En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como, cilostazol (PLETAL). En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen, inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA, tales como, abciximab (REOPRO), eptifibatida (INTEGRILIN), tirofibán (AGGRASTAT) y

defibrotida. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen, inhibidores de la recaptación de adenosina, tales como, dipiridamol (PERSANTINE). En determinadas realizaciones, los agentes

5 farmacéuticos que pueden coadministrarse con una composición farmacéutica descrita en el presente documento incluyen, pero sin limitación, warfarina (y cumarinas relacionadas), heparina, inhibidores directos de la trombina (tales como lepirudina, bivalirudina), apixabán, LOVENOX (enoxaparina), y compuestos moleculares pequeños que interfieren directamente con la acción

10 enzimática de factores de coagulación particulares (por ejemplo, el rivaroxabán, que interfiere con el factor Xa). En determinadas realizaciones, el agente anticoagulante o antiagregante plaquetario se administra antes de la administración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, el agente anticoagulante o

15 antiagregante plaquetario se administra después de la administración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, el agente anticoagulante o antiagregante plaquetario se administra al mismo tiempo que una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un

20 anticoagulante o antiagregante plaquetario coadministrado es la misma que la unidad de dosificación que se administraría si el anticoagulante o antiagregante plaquetario se administrase solo. En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un agente anticoagulante o antiagregante plaquetario coadministrado es inferior a la unidad de dosificación que se administraría si el

25 agente anticoagulante o antiagregante plaquetario se administrase solo. En

determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un agente anticoagulante o antiagregante plaquetario coadministrado es superior a la unidad de dosificación que se administraría si el agente anticoagulante o antiagregante plaquetario se administrase solo. En determinadas realizaciones, los métodos pueden comprender coadministrar una composición farmacéutica descrita en el presente documento con un agente antiinflamatorio. En determinadas realizaciones, el agente antiinflamatorio modifica un síntoma de la enfermedad o afección inflamatoria. En determinadas realizaciones, el agente antiinflamatorio modifica la progresión de la enfermedad o afección inflamatoria.

10 Son ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis, colitis o diabetes), traumatismo, cirugía, septicemia, inflamación alérgica y asma. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen, pero sin limitación, metotrexato, abatacept, infliximab, ciclofosfamida, azatioprina, corticoesteroides, ciclosporina

15 A, aminosalicilatos, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, etanercept, efalizumab, 6-mercaptopurina (6-MP) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y otros bloqueantes o antagonistas de citocinas. En determinadas realizaciones, el agente antiinflamatorio comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En determinadas realizaciones, los AINE reducen las reacciones

20 inflamatorias en un animal. Los AINE incluyen, pero sin limitación, ácido acetilsalicílico, salicilato de magnesio y colina, diflunisal, salicilato de magnesio, salsalato, salicilato de sodio, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, naproxeno, nabumetona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, paracetamol, ibuprofeno,

25 inhibidores de Cox-2, meloxicam y tramadol. En determinadas realizaciones, los

métodos comprenden administrar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento y un agente antiinflamatorio simultánea o secuencialmente. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar el agente antiinflamatorio antes de administrar la composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar el agente antiinflamatorio después de administrar una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar el agente antiinflamatorio y una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un agente antiinflamatorio coadministrado es la misma que la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiinflamatorio se administrase solo. En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un agente antiinflamatorio coadministrado es inferior a la unidad de dosificación que se administraría si el agente antiinflamatorio se administrase solo. En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación de un agente antiinflamatorio coadministrado es superior a la unidad de dosificación que se administraría si el agente anticoagulante o antiagregante plaquetario se administrase solo. En determinadas realizaciones, la coadministración de un segundo agente farmacéutico potencia el efecto anticoagulante o antiinflamatorio de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, de manera que la coadministración de ambos dé como resultado un efecto anticoagulante o antiinflamatorio que es superior al efecto de administrar la composición farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, la coadministración da como resultado efectos anticoagulantes o

antiinflamatorios que son aditivos de los efectos de los dos cuando se administran solos. En determinadas realizaciones, la coadministración da como resultado efectos anticoagulantes o antiinflamatorios que son supraditivos de los efectos de los dos cuando se administran solos. En determinadas realizaciones,

5 la coadministración de un segundo agente farmacéutico aumenta una actividad antitrombótica o actividad antiinflamatoria de la composición farmacéutica con respecto a la proporcionada por la composición farmacéutica sola, sin aumentar el riesgo de hemorragia. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden coadministrar una composición farmacéutica descrita en el

10 presente documento y una terapia antiagregante plaquetaria a un animal que lo necesite. En determinadas realizaciones, el animal que lo necesite puede ser un animal que padezca una afección seleccionada de tromboembolia, fibrilación auricular, un trastorno de las válvulas cardíacas, cardiopatía valvular, ictus, arteriopatía coronaria (EC) y una válvula cardíaca mecánica, y una combinación

15 de los mismos. En determinadas realizaciones, la administración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en combinación con una terapia antiagregante plaquetaria produce un aumento del riesgo de hemorragia poco o nada detectable en comparación con la terapia antiagregante plaquetaria sola. En determinadas realizaciones, el perfil de riesgo o las

20 indicaciones de riesgo no varían con respecto a la terapia antiagregante plaquetaria sola. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente en diálisis, incluyendo, pero sin limitación, un animal con enfermedad renal terminal (ERT) o enfermedad renal crónica (ERC), en donde al animal se

25 le coadministra al menos un agente farmacéutico seleccionado de heparina,

eritropoyetina, darbopoetina, hierro, Vitamina D o análogos de la misma, quelantes de fosfato y una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el animal recibe diálisis. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico se administra a una dosis que no difiere de una dosis comparativa
5 que se prescribiría en ausencia de administración de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV. En algunas realizaciones, el
10 método también incluye determinar la eficacia del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) administrado en el sujeto. En algunas realizaciones, un medio de determinación de la eficacia del tratamiento en el sujeto comprende: (i) determinar una o más características fisiológicas de la enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto y (ii) comparar la una o más características
15 fisiológicas determinadas con una característica fisiológica basal previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI, en donde la comparación indica uno o más de entre la presencia, la ausencia y el nivel de eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) al sujeto. En algunas realizaciones, la expresión del gen de FXI puede
20 evaluarse basándose en el nivel o cambio en el nivel de cualquier variable asociada a la expresión del gen de FXI, tal como el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto, o la proteína FXI puede ser una forma activa (FXIa). La actividad de FXI puede evaluarse con un análisis de sangre que caracterice la coagulación de la sangre. Los análisis de sangre son una prueba
25 de tiempo parcial de tromboplastina (TPT) o una prueba de tiempo parcial de

tromboplastina activada (TPTa o TPTA).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de disminución de un nivel de la proteína FXI en un sujeto en comparación con un nivel basal previo al tratamiento de la proteína FXI en el sujeto, el método
5 incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquier agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente, para disminuir el nivel de expresión del gen de FXI. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o se administra al
10 sujeto mediante administración IV.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de alteración de una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a FXI en un sujeto en comparación con una característica fisiológica basal previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI en el
15 sujeto, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquier agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente, para alterar la característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto. En algunas realizaciones, el
20 agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o se administra al sujeto mediante administración IV. En determinadas realizaciones, la característica fisiológica es una o más de entre: el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto o la actividad de FXI. La actividad de FXI puede provocar una reducción de la actividad de coagulación de la sangre en el animal.
25 La coagulación de la sangre puede medirse mediante una prueba convencional,

por ejemplo, pero sin limitación, la prueba de tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en una muestra de sangre del animal.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un agente polinucleotídico antisentido para inhibir la expresión de la proteína FXI, incluyendo el agente de 10 a 30 nucleótidos contiguos, en donde al menos uno de los nucleótidos contiguos es un nucleótido modificado y en donde la
10 secuencia de nucleótidos del agente es aproximadamente un 80 % complementaria en toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, la región equivalente es una cualquiera de las regiones diana de SEQ ID NO: 1 y la secuencia complementaria es una proporcionada en una de las Tablas 1-3. En determinadas realizaciones, el agente polinucleotídico antisentido incluye una de
15 las secuencias antisentido proporcionadas en una de las Tablas 1-3.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición que incluye una realización de cualesquier agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, la composición también incluye un portador farmacéuticamente
20 aceptable. En algunas realizaciones, la composición también incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a FXI. En determinadas realizaciones, la composición se envasa en un kit, recipiente, envase, dispensador, jeringa precargada o vial. En determinadas realizaciones, la composición se formula para la administración
25 subcutánea o IV.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una célula que incluye una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de inhibición de la expresión de un gen de FXI en una célula, incluyendo el método: (i) preparar una célula que incluye una cantidad eficaz de una realización de cualesquier agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el método también incluye (ii) mantener
10 la célula preparada en (i) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen de FXI, inhibiendo de este modo la expresión del gen de FXI en la célula.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de inhibición de la expresión de un gen de FXI en un sujeto, incluyendo el método
15 administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la presencia de la proteína FXI, incluyendo el método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una
20 realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente, para inhibir la expresión del gen de FXI. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es una afección tromboembólica. En determinadas realizaciones, la afección tromboembólica es
25 trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar,

infarto de miocardio, ictus, trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo la trombosis asociada a la diálisis u otra afección procoagulante. También se proporcionan métodos útiles para tratar, prevenir o mejorar una afección tromboembólica sin aumentar el riesgo de

5 hemorragia en un individuo. En determinadas realizaciones, el individuo está en riesgo de una enfermedad tromboembólica, incluyendo, pero sin limitación, infarto, trombosis, embolia, tromboembolia tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus. Dichas enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en

10 común. Algunos factores de riesgo y causas de desarrollo de un cuadro tromboembólico incluyen inmovilidad, cirugía (particularmente cirugía ortopédica), diálisis, neoplasia maligna, gestación, edad madura, uso de anticonceptivos orales, fibrilación auricular, afección tromboembólica previa, enfermedad inflamatoria crónica, trastornos protrombóticos de la coagulación

15 hereditarios o adquiridos y trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT). Algunas de las consecuencias asociadas al desarrollo de una afección tromboembólica incluyen la disminución del flujo sanguíneo a través de un vaso afectado, la muerte del tejido y la muerte.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método

20 de disminución de un nivel de la proteína FXI en un sujeto en comparación con un nivel basal previo al tratamiento de la proteína FXI en el sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente,

25 para disminuir el nivel de expresión del gen de FXI. En determinadas

realizaciones, el agente polinucleotídico antisentido se administra al sujeto por vía subcutánea o mediante administración IV.

Breve descripción de las secuencias

- 5 La SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2 (complemento inverso) son ARNm del factor de coagulación XI de *Homo sapiens* [Secuencia de referencia del NCBI: NM_000128.4].
- La SEQ ID NO: 3 y la SEQ ID NO: 4 (complemento inverso) son ARNm del factor de coagulación XI de *Mus musculus* (ratón doméstico) [Secuencia de referencia
- 10 del NCBI: NM_001411665.1].
- Las SEQ ID NO: 5-198, 715-1000 se muestran en la Tabla 1 y son secuencias de cadena sentido.
- Las SEQ ID NO: 199-392, 1001-1286 se muestran en la Tabla 1 y son secuencias de cadena antisentido.
- 15 Las SEQ ID NO: 393-586, 1287-1568 se muestran en la Tabla 2 con modificaciones químicas.
- Las SEQ ID NO: 587-714, 1567-1728 se muestran en la Tabla 3. Una molécula de suministro se indica como "GLX-__" en el extremo 3' o 5' de cada cadena sentido.

20

Descripción detallada

- La invención, en parte, incluye agentes de ARNi, por ejemplo, aunque sin limitación, agentes de ARNi bicatenario (bc), que son capaces de inhibir la expresión del gen del factor de coagulación XI (FXI). La invención, en parte,
- 25 también incluye composiciones que comprenden agentes de ARNi de FXI y

métodos de uso de las composiciones. Los agentes de ARNi de FXI desvelados en el presente documento pueden unirse a compuestos de suministro para su suministro a las células, incluyendo los hepatocitos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir al menos un agente de ARNbc de FXI y un compuesto de suministro. En algunas realizaciones de las composiciones y métodos de la invención, el compuesto de suministro es un compuesto de suministro que contiene GalNAc. Los agentes de ARNi de FXI suministrados a las células son capaces de inhibir la expresión del gen de FXI, reduciendo de este modo la actividad en la célula de la proteína FXI producto del gen. Los agentes de ARNbc de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones asociadas a FXI.

En algunas realizaciones de la invención, la reducción de la expresión de FXI en una célula o sujeto trata una enfermedad o afección asociada a la expresión de FXI en la célula o sujeto, respectivamente. Son ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones que pueden tratarse reduciendo la actividad de FXI: afección tromboembólica, tal como trombosis venosa profunda, trombosis venosa o arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo la trombosis asociada a la diálisis, u otra afección procoagulante, u otras enfermedades para las que reducir el nivel y la actividad de la proteína FXI sea beneficioso desde el punto de vista médico.

Como se usan en el presente documento, "G", "C", "A" y "U" generalmente representan cada una un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como base, respectivamente. Sin embargo, se entenderá que el término "ribonucleótido" o "nucleótido" también puede referirse a un nucleótido

modificado, como se detalla adicionalmente a continuación, o un resto de reemplazo sustituto. El experto en la materia entiende que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden reemplazarse por otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que lleva dicho resto de reemplazo. Por ejemplo, sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como base puede emparejarse con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por lo tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden reemplazarse en las secuencias de nucleótidos de la invención por un nucleótido que contenga, por ejemplo, inosina. Las secuencias que comprenden dichos elementos de reemplazo son realizaciones de la invención.

Como se usa en el presente documento, "expresión del gen del factor de coagulación XI", utilizado indistintamente con el término "FXI", se refiere al gen de origen natural que codifica una proteína factor de coagulación XI inductor celular de cualquier origen vertebrado o mamífero, incluyendo, pero sin limitación, ser humano, bovino, pollo, roedor, ratón, rata, porcino, ovino, primate, mono y cobaya, a menos que se especifique otra cosa. La expresión también se refiere a fragmentos y variantes de FXI nativo que mantienen al menos una actividad *in vivo* o *in vitro* de un FXI nativo. Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la expresión del gen del factor de coagulación XI" incluye inhibir la expresión del gen de FXI, así como de las variantes (por ejemplo, variantes de origen natural) o mutantes del gen del factor XI, inhibir la expresión de ARNm de FXI, inhibir la expresión del transcrito de ARN de FXI y/o inhibir la expresión de la proteína FXI. El gen de FXI puede ser un gen de FXI humano de tipo silvestre, un gen de FXI humano mutante o un gen de FXI humano

transgénico en el caso de células, grupos celulares u organismos manipulados genéticamente. Las secuencias de aminoácidos y codificante completa de la secuencia de referencia del gen de FXI humano pueden encontrarse, por ejemplo, en el N.º de registro de Sec. de Ref. de GenBank NM_000128.4 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO:2). N.º de registro de Sec. de Ref. de GenBank de ARNm de FXI de coagulación de *Mus musculus* (ratón doméstico) NM_001411665.1 (SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO:4); .Existen ejemplos adicionales de secuencias de ARNm de FXI fácilmente disponibles usando bases de datos públicas, por ejemplo, GenBank, UniProt, Ensembl y OMIM, por ejemplo, NM_001354804.2 (precursor de la isoforma 3 del factor XI de coagulación).

"Factor XI", "FXI", "factor 11" y "F11" se usan indistintamente en el presente documento. "Ácido nucleico del factor XI" o "ácido nucleico del factor XI" significa cualquier ácido nucleico que codifique el FXI. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un ácido nucleico del factor XI incluye una secuencia de ADN que codifica el factor XI, una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica el factor XI (incluyendo ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica el factor XI. "ARNm del factor XI" significa un ARNm que codifica una proteína factor XI.

"Inhibidor específico de FXI" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la expresión de ARNm de FXI y/o proteína FXI a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de FXI incluyen ácidos nucleicos (incluyendo compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión de ARNm de FXI y/o proteína FXI. En determinadas realizaciones, modulando específicamente el nivel de ARNm de FXI y/o la expresión de proteína FXI, los inhibidores

específicos de FXI pueden afectar a componentes de la vía inflamatoria. De forma similar, en determinadas realizaciones, los inhibidores específicos de FXI pueden afectar a otros procesos moleculares en un animal.

5 A continuación se describe cómo fabricar y usar composiciones que comprenden agentes de ARN monocatenario (ARNmc) y ARNbc de FXI para inhibir la expresión del gen de FXI, así como composiciones y métodos para tratar enfermedades y afecciones provocadas o moduladas por la expresión del gen de FXI. El término "ARNi" también se conoce en la técnica, y puede denominarse "ARNip".

10 Como se usa en el presente documento, el término "ARNi" se refiere a un agente que comprende ARN y media en la escisión dirigida de un transcrito de ARN a través de una vía del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés). Como se conoce en la técnica, una región diana de ARNi se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una

15 molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen, incluyendo el ARN mensajero (ARNm) que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario. La porción diana de la secuencia será al menos lo suficientemente larga como para servir de sustrato para la escisión dirigida por ARNi en esa porción o cerca de ella. Una secuencia diana puede

20 tener 8-30 nucleótidos de longitud (inclusive), 10-30 nucleótidos de longitud (inclusive), 12-25 nucleótidos de longitud (inclusive), 15-23 nucleótidos de longitud (inclusive), 16-23 nucleótidos de longitud (inclusive) o 18-23 nucleótidos de longitud (inclusive), incluyendo todas las longitudes más cortas dentro de cada intervalo indicado. En algunas realizaciones de la invención, una secuencia

25 diana tiene 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26

nucleótidos de longitud. En determinada realización, una secuencia diana tiene entre 9 y 26 nucleótidos de longitud (inclusive), incluyendo todos los subintervalos y números enteros intermedios. Por ejemplo, aunque sin pretender ser limitantes, en determinadas realizaciones de la invención, una secuencia
5 diana tiene 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud, con la secuencia completa o al menos sustancialmente complementaria a al menos parte de un transcrito de ARN de un gen de FXI. Algunos aspectos de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes de ARNbc de FXI y un
10 portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de la invención, un ARNi de FXI como se describe en el presente documento inhibe la expresión de la proteína FXI.

Como se usa en el presente documento, un "agente de ARNbc" significa una composición que contiene una molécula de oligonucleótido de ARN o similar
15 a ARN (por ejemplo, ARN modificado químicamente) que es capaz de degradar o inhibir la traducción de los transcritos de ARN mensajero (ARNm) de un ARNm diana de una manera específica de secuencia. Aunque sin desear limitarse a teoría particular alguna, los agentes de ARNbc de la invención pueden operar a través del mecanismo de interferencia de ARN (es decir, induciendo la
20 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 mecanismos, o vía o vías alternativas. Se conocen en la técnica métodos para silenciar genes en células vegetales, de invertebrados y de vertebrados [véase, por ejemplo, (Sharp
25 *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15: 485; Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409: 363;

Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309; y Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15: 188)], cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad]. Los procedimientos de silenciamiento génico conocidos en el arte pueden usarse junto con la divulgación proporcionada en el presente documento para inhibir la expresión de FXI.

Los agentes de ARNbc desvelados en el presente documento se componen de una cadena sentido y una cadena antisentido, e incluyen, pero sin limitación, ARN de interferencia pequeños (ARNip), agentes de ARNi, microARN (miARN), ARN de horquilla cortos (ARNhc) y sustratos dicer. La cadena antisentido de los agentes de ARNbc descritos en el presente documento es al menos parcialmente complementaria al ARNm diana. Se entiende en la técnica que pueden usarse diferentes longitudes de estructura de dúplex de ARNbc para inhibir la expresión del gen diana. Por ejemplo, se sabe que los ARNbc que tienen una estructura de dúplex de 19, 20, 21, 22 y 23 pares de bases son eficaces para inducir la interferencia de ARN (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20: 6877-6888). También se sabe en la técnica que las estructuras dúplex de ARN más cortas o más largas también son eficaces para inducir la interferencia de ARN. Los ARNbc de FXI, en determinadas realizaciones de la invención, pueden incluir al menos una cadena de una longitud de al menos 21 nt o pueden tener dúplex más cortos basados en una de las secuencias expuestas en una cualquiera de las Tablas 1-3, pero menos de 1, 2, 3 o 4 nucleótidos en uno o ambos extremos también pueden ser eficaces en comparación con los ARNbc expuestos en las Tablas 1-3, respectivamente. En algunas realizaciones de la invención, los agentes de ARNbc de FXI pueden tener una secuencia parcial de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más nucleótidos contiguos de una o más

secuencias de las Tablas 1-3, y difieren en su capacidad de inhibir la expresión de un gen de FXI en no más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 30 % del nivel de inhibición resultante de un ARNbc que comprenda la secuencia completa. Una secuencia sentido, una secuencia antisentido y un dúplex desvelados en las

5 Tablas 1-3 pueden denominarse en el presente documento secuencia "precursora", lo que significa que las secuencias desveladas en las Tablas 1-3 pueden modificarse, acortarse, alargarse, incluir sustituciones, etc. como se expone en el presente documento, conservando las secuencias resultantes toda o al menos una porción de la eficacia de sus secuencias parentales en los

10 métodos y composiciones de la invención. Las cadenas sentido y antisentido incluidas en un ARNbc de la invención se seleccionan independientemente. Como se usa en el presente documento, la expresión "seleccionado independientemente" significa que cada uno de dos o más elementos similares puede seleccionarse independientemente de la selección de los otros elementos.

15 Por ejemplo, aunque sin pretender ser limitantes, en la preparación de un ARNbc de la invención, pueden seleccionarse los "elementos" de las dos cadenas que se incluirán en el dúplex. Un elemento seleccionado, la secuencia sentido, puede ser SEQ ID NO: 394 (mostrada en la Tabla 2), y el otro elemento seleccionado, la secuencia antisentido, puede ser SEQ ID NO:491 o puede ser SEQ ID NO:

20 491 que está modificada, acortada, alargada y/o incluye 1, 2, o 3 sustituciones en comparación con su secuencia precursora SEQ ID NO: 491. Se entenderá que no es necesario que un dúplex de la invención incluya las secuencias sentido y antisentido mostradas emparejadas en los dúplex de las Tablas 1-3. Cada secuencia de cadena sentido y antisentido de las tablas va seguida

25 inmediatamente de su SEQ ID NO.

Determinadas realizaciones de composiciones y métodos de la invención comprenden un ARN monocatenario en una composición y/o administrado a un sujeto. Por ejemplo, una cadena antisentido tal como una enumerada en una cualquiera de las Tablas 1-3 puede ser una composición o estar en una

5 composición administrada a un sujeto para reducir la actividad del polipéptido FXI y/o la expresión del gen de FXI en el sujeto. Las Tablas 1-3 muestran determinadas secuencias de bases del tramo central de la cadena antisentido y de la cadena sentido del agente de ARNbc de FXI. Una molécula antisentido monocatenaria que puede incluirse en determinadas composiciones y/o

10 administrarse en determinados métodos de la invención se denominan en el presente documento un "agente antisentido monocatenario" o un "agente polinucleotídico antisentido". Una molécula sentido monocatenaria que puede incluirse en determinadas composiciones y/o administrarse en determinados métodos de la invención se denominan en el presente documento un "agente

15 sentido monocatenario" o un "agente polinucleotídico sentido". La expresión "secuencia de bases" se usa en el presente documento en referencia a una secuencia polinucleotídica sin modificaciones químicas ni compuestos de suministro. Por ejemplo, la cadena sentido GCAAGGUCUUUUCAGGAUGAA (SEQ ID NO: 6) mostrada en la Tabla 1 es la secuencia de bases para SEQ ID

20 NO: 394 en la Tabla 2 y para SEQ ID NO: 587 en la Tabla 3, con SEQ ID NO: 394 y SEQ ID NO: 587 mostradas con sus modificaciones químicas y un compuesto de suministro. A las secuencias desveladas en el presente documento se les pueden asignar identificadores. Por ejemplo, una secuencia sentido monocatenario puede identificarse con una "Cadena sentido SS N.º"; una

25 secuencia monocatenaria antisentido puede identificarse con una "Cadena

antisentido AS N.º" y un dúplex que incluye una cadena sentido y una cadena antisentido puede identificarse con un "Dúplex AD N.º/AV N.º".

La Tabla 1 incluye cadenas sentido y antisentido y proporciona el número de identificación de los dúplex formados a partir de la cadena sentido y antisentido en la misma línea de la Tabla 1. En determinadas realizaciones de la invención, una secuencia antisentido incluye la nucleobase u o la nucleobase a en la posición 1 de la secuencia antisentido. En determinadas realizaciones de la invención, una secuencia antisentido incluye la nucleobase u en la posición 1 de la secuencia antisentido. Como se usa en el presente documento, la expresión "posición apareada" en una cadena sentido y una antisentido son las posiciones en cada cadena que "se emparejan" cuando las dos cadenas son cadenas duplexadas. Por ejemplo, en una cadena sentido de 21 nucleobases y una cadena antisentido de 21 nucleobases, la nucleobase en la posición 1 de la cadena sentido y la posición 21 en la cadena antisentido están en "posiciones apareadas". En otro ejemplo no limitante más, en una cadena sentido de 23 nucleobases y una cadena antisentido de 23 nucleobases, la nucleobase 2 de la cadena sentido y la posición 22 de la cadena antisentido están en posiciones apareadas. En otro ejemplo no limitante, en una cadena sentido de 18 nucleobases y una cadena antisentido de 18 nucleobases, la nucleobase en la posición 1 de la cadena sentido y la nucleobase 18 en la cadena antisentido están en posiciones apareadas, y la nucleobase 4 en la cadena sentido y la nucleobase 15 en la cadena antisentido están en posiciones apareadas. Un experto entenderá cómo identificar posiciones apareadas en cadenas sentido y antisentido que son o serán cadenas duplexadas y cadenas emparejadas.

La primera columna de la Tabla 1 indica un Dúplex AV N.º para un dúplex

que incluye las secuencias sentido y antisentido en la misma fila de la tabla. Por ejemplo, la Tabla 1 desvela el dúplex asignado Duplex AV N.º AV01118.um, que incluye la cadena sentido SEQ ID NO: 6 y la cadena antisentido SEQ ID NO: 200. Por lo tanto, cada fila de la Tabla 1 identifica un dúplex de la invención, comprendiendo cada uno las secuencias sentido y antisentido mostradas en la misma fila, con el identificador asignado a cada dúplex mostrado en la primera columna de la fila.

En algunas realizaciones de métodos de la invención, se administra un agente de ARNi que comprende una secuencia polinucleotídica mostrada en una cualquiera de las Tablas 1-3 a un sujeto. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende un dúplex que comprende al menos una de las secuencias de bases expuestas en la Tabla 1, incluyendo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 modificaciones de secuencia. En algunas realizaciones de métodos de la invención, un agente de ARNi que comprende una secuencia polinucleotídica mostrada en una cualquiera de las Tablas 1-3 se une a una molécula de suministro, de la que un ejemplo no limitante es un compuesto de suministro que comprende un compuesto de GalNAc, o un compuesto GLS-15*.

Tabla 1: Secuencias de la cadena antisentido y de la cadena sentido del agente de ARNi de FXI sin modificar. Todas las secuencias se muestran en la dirección 5' a 3'. Los Dúplex AD N.º son el número asignado al dúplex de las dos cadenas en la misma fila de la tabla.

ID de dúplex	Cadena sentido	SEQ ID NO	Cadena antisentido	SEQ ID NO
AV01117.um	GAACAAGGUCUUUUCAGGAUA	5	UAUCCUGAAAAGACCUUGUUC	199
AV01118.um	GCAAGGUCUUUUCAGGAUGAA	6	UUCAUCCUGAAAAGACCUUGC	200
AV01119.um	GAGGUCUUUUCAGGAUGAUUA	7	UAAUCAUCCUGAAAAGACCUC	201
AV01120.um	CUCUUUUCAGGAUGAUUUUCA	8	UGAAAAUCAUCCUGAAAAGAG	202
AV01121.um	GUUUCAGGAUGAUUUUCUUA	9	UUAAGAAAAUCAUCCUGAAAC	203
AV01122.um	GAGGAUGAUUUUCUUAUAUCA	10	UGAUUAAGAAAAUCAUCCUC	204
AV01123.um	CGAUGAUUUUCUUAUAUCAA	11	UUUGAUUAAGAAAAUCAUCG	205
AV01124.um	GCUUCAGUUUCUGGUGAAUGA	12	UCAUUCACCAGAAACUGAAGC	206
AV01125.um	GUCAGUUUCUGGUGAAUGUGA	13	UCACAUUCACCAGAAACUGAC	207
AV01126.um	GUUCUGGUGAAUGUGUGACUA	14	UAGUCACACAUUCACCAGAAC	208
AV01127.um	GUGGUUUACUUGUGUCCUGAA	15	UUCAGGACACAAGUAAACCAC	209
AV01128.um	GGGUUUACUUGUGUCCUGAAA	16	UUUCAGGACACAAGUAAACCC	210
AV01129.um	CAAAGACAGUGUUACAGAAAA	17	UUUUCUGUAACACUGUCUUUG	211
AV01130.um	GAAGACAGUGUUACAGAAACA	18	UGUUUCUGUAACACUGUCUUC	212
AV01131.um	GGACAGUGUUACAGAAACACA	19	UGUGUUUCUGUAACACUGUCC	213
AV01132.um	GUACAGAAACACUGCCAAGAA	20	UUCUUGGCAGUGUUUCUGUAC	214
AV01133.um	GACAGAAACACUGCCAAGAGA	21	UCUCUUGGCAGUGUUUCUGUC	215
AV01134.um	CAAACACUGCCAAGAGUGAAA	22	UUUCACUCUUGGCAGUGUUUG	216
AV01135.um	GAACACUGCCAAGAGUGAAUA	23	UAUUCACUCUUGGCAGUGUUC	217

AV01136.um	GACUGCCAAGAGUGAAUAGGA	24	UCCUAUUCACUCUUGGCAGUC	218
AV01137.um	GAGCAGCGAUUUCUGGGUAUA	25	UAUACCCAGAAAUCGCUGCUC	219
AV01138.um	CCAGCGAUUUCUGGGUAUUCA	26	UGAAUACCCAGAAAUCGCUGG	220
AV01139.um	GGAUUUCUGGGUAUUCUUUCA	27	UGAAAGAAUACCCAGAAAUCC	221
AV01140.um	GUCUGGGUAUUCUUUCAAGCA	28	UGCUGAAAGAAUACCCAGAC	222
AV01141.um	GCUGGGUAUUCUUUCAAGCAA	29	UUGCUUGAAAGAAUACCCAGC	223
AV01142.um	GUGGGUAUUCUUUCAAGCAAA	30	UUUGCUUGAAAGAAUACCCAC	224
AV01143.um	GGGGUAUUCUUUCAAGCAAUA	31	UAUUGCUUGAAAGAAUACCCC	225
AV01144.um	CGUAUUCUUUCAAGCAAUGCA	32	UGCAUUGCUUGAAAGAAUACG	226
AV01145.um	GUUCUUUCAAGCAAUGCUCAA	33	UUGAGCAUUGCUUGAAAGAAC	227
AV01146.um	GUCUUUCAAGCAAUGCUCACA	34	UGUGAGCAUUGCUUGAAAGAC	228
AV01147.um	CCAAUGCUCACACCAAAUAAA	35	UUUAUUUGGUGUGAGCAUUGG	229
AV01148.um	GAAUGCUCACACCAAAUAAGA	36	UCUUAUUUGGUGUGAGCAUUC	230
AV01149.um	GAUGCUCACACCAAAUAAGCA	37	UGCUGAUUUUGGUGUGAGCAUC	231
AV01150.um	GCACCAAAUAAGCGCUUGCAA	38	UUGCAAGCGCUUAUUUGGUGC	232
AV01151.um	GACCAAAUAAGCGCUUGCAAAA	39	UUUGCAAGCGCUUAUUUGGUC	233
AV01152.um	GAAUAAGCGCUUGCAACAAA	40	UUUGUUGCAAGCGCUUAUUUC	234
AV01153.um	GAAUAAGCGCUUGCAACAAAA	41	UUUUGUUGCAAGCGCUUAUUC	235
AV01154.um	CCUUGCAACAAAGACAUUUAA	42	UUAAAUGUCUUUGUUGCAAGG	236
AV01155.um	GGCAACAAAGACAUUUUAUGUA	43	UACAUAUAAUGUCUUUGUUGCC	237
AV01156.um	CCAACAAAGACAUUUUAUGUGA	44	UCACAUAUAAUGUCUUUGUUGG	238
AV01157.um	GAACAAAGACAUUUUAUGUGGA	45	UCCACAUAUAAUGUCUUUGUUC	239
AV01158.um	GACAAAGACAUUUUAUGUGGAA	46	UUCCACAUAUAAUGUCUUUGUC	240
AV01159.um	GAAGACAUUUUAUGUGGACCUA	47	UAGGUCCACAUAUAAUGUCUUC	241

AV01160.um	GAGACAUUUUAUGUGGACCUGAA	48	UUAGGUCCACAUAUUAUGUCUC	242
AV01161.um	GGACAUUUUAUGUGGACCUGAGA	49	UCUAGGUCCACAUAUUAUGUCC	243
AV01162.um	CACAUUUUAUGUGGACCUGAGAA	50	UUCUAGGUCCACAUAUUAUGUG	244
AV01163.um	GAUGUGGACCUAGACAUGAAA	51	UUUCAUGUCUAGGUCCACAUC	245
AV01164.um	GUAGACAUGAAGGGCAUAAAA	52	UUUUUAUGCCCUUCAUGUCUAC	246
AV01165.um	GAGACAUGAAGGGCAUAAACA	53	UGUUUAUGCCCUUCAUGUCUC	247
AV01166.um	GGACAUGAAGGGCAUAAACUA	54	UAGUUUAUGCCCUUCAUGUCC	248
AV01167.um	GCAUGAAGGGCAUAAACUAUA	55	UAUAGUUUAUGCCCUUCAUGC	249
AV01168.um	GAUGAAGGGCAUAAACUAUAA	56	UUUAUAGUUUAUGCCCUUCAUC	250
AV01169.um	GUGAAGGGCAUAAACUAUAAA	57	UUUAUAGUUUAUGCCCUUCAC	251
AV01170.um	GGAAGGGCAUAAACUAUAACA	58	UGUUUAUAGUUUAUGCCCUUCC	252
AV01171.um	CAAGGGCAUAAACUAUAACAA	59	UUGUUUAUAGUUUAUGCCCUUG	253
AV01172.um	GAGGGCAUAAACUAUAACAGA	60	UCUGUUUAUAGUUUAUGCCCUUC	254
AV01173.um	CGGCAUAAACUAUAACAGCUA	61	UAGCUGUUUAUAGUUUAUGCCG	255
AV01174.um	CCAUAACUAUAACAGCUCAA	62	UUGAGCUGUUUAUAGUUUAUGG	256
AV01175.um	CCCAAGAGUGCUCAGAAUGA	63	UCAUUCUUGAGCACUCUUGGG	257
AV01176.um	GCAAGAAUGCCAAGAAAGAU	64	UAUCUUUCUUGGCAUUCUUGC	258
AV01177.um	GAAGAAUGCCAAGAAAGAU	65	UCAUCUUUCUUGGCAUUCUUC	259
AV01178.um	GCCACUGCCACUUUUUCACGA	66	UCGUGAAAAAGUGGCAGUGGC	260
AV01179.um	GCACUGCCACUUUUUCACGUA	67	UACGUGAAAAAGUGGCAGUGC	261
AV01180.um	GACUGCCACUUUUUCACGUAA	68	UUACGUGAAAAAGUGGCAGUC	262
AV01181.um	GAGAAUUCUUUGUCUCCUUA	69	UUAAGGAGACAAAGAUUUCUC	263
AV01182.um	GAUCUUUGUCUCCUUAUAAACA	70	UGUUUUAAAGGAGACAAAGAU	264
AV01183.um	GUUUGUCUCCUUAUAAACAUA	71	UGAUGUUUUAAAGGAGACAAAC	265

AV01184.um	GCUCCUUAAAACAUCUGAGAA	72	UUCUCAGAUGUUUUAAGGAGC	266
AV01185.um	GCCUUAAAACAUCUGAGAGUA	73	UACUCUCAGAUGUUUUAAGGC	267
AV01186.um	GAAACAUCUGAGAGUGGAUUA	74	UAAUCCACUCUCAGAUGUUUC	268
AV01187.um	GCACGCAUAAAAAGAGCAAA	75	UUUGCUCUUUUUAAUGCGUGC	269
AV01188.um	GCGCAUAAAAAGAGCAAAGA	76	UCUUUGCUCUUUUUAAUGCGC	270
AV01189.um	GUAAAAAGAGCAAAGCUCUUA	77	UAAGAGCUUUGCUCUUUUUAC	271
AV01190.um	GAAGAGCAAAGCUCUUUCUGA	78	UCAGAAAGAGCUUUGCUCUUC	272
AV01191.um	GGAGCAAAGCUCUUUCUGGUA	79	UACCAGAAAGAGCUUUGCUC	273
AV01192.um	CAGCAAAGCUCUUUCUGGUUA	80	UAACCAGAAAGAGCUUUGCUG	274
AV01193.um	CCAAAGCUCUUUCUGGUUUA	81	UGAAACCAGAAAGAGCUUUGG	275
AV01194.um	GAAAGCUCUUUCUGGUUUCAA	82	UUGAAACCAGAAAGAGCUUUC	276
AV01195.um	CAAGAACUGGAUAUUGUUGCA	83	UGCAACAUAUCCAGUUCUUG	277
AV01196.um	GAGAACUGGAUAUUGUUGCUA	84	UAGCAACAUAUCCAGUUCUC	278
AV01197.um	GUGCCAGAAACUGUGCACCAA	85	UUGGUGCACAGUUUCUGGCAC	279
AV01198.um	CCCAGAAACUGUGCACCAUA	86	UAUUGGUGCACAGUUUCUGGG	280
AV01199.um	GCGCUGCCAGUUUUUUACCUA	87	UAGGUAAAAACUGGCAGCGC	281
AV01200.um	CCUGCCAGUUUUUUACCUAUA	88	UAUAGGUAAAAACUGGCAGG	282
AV01201.um	GAGUGUUAUUAAAGCUUUCUA	89	UGAAAGCUUUAAGUAACACUC	283
AV01202.um	GGUGUUAUUAAAGCUUUCUA	90	UAGAAAGCUUUAAGUAACACC	284
AV01203.um	CUGUUACUUAAGCUUUCUUA	91	UAAGAAAGCUUUAAGUAACAG	285
AV01204.um	GUACUUAAGCUUUCUUCAAA	92	UUUGAAGAAAGCUUUAAGUAC	286
AV01205.um	GACUUAAGCUUUCUUCAAAA	93	UUUUGAAGAAAGCUUUAAGUC	287
AV01206.um	GGGAUCUCCAACUAAAAUACA	94	UGUAUUUUAGUUGGAGAUCCC	288
AV01207.um	CGAUCUCCAACUAAAAUACUA	95	UAGUAUUUUAGUUGGAGAUCCG	289

AV01208.um	CAUCUCCAACUAAAAUACUUA	96	UAAGUAUUUUAGUUGGAGAUG	290
AV01209.um	CCAUCUCUGGAUACACAUUAA	97	UUAAUGUGUAUCCAGAGAUGG	291
AV01210.um	GAUCUCUGGAUACACAUUAAA	98	UUUAAUGUGUAUCCAGAGAUC	292
AV01211.um	GUCUCUGGAUACACAUUAAGA	99	UCUUAUGUGUAUCCAGAGAC	293
AV01212.um	GCUCUGGAUACACAUUAAGGA	100	UCCUUAUGUGUAUCCAGAGC	294
AV01213.um	GUGUGUAAAAUGGAUAAUGAA	101	UUCAUUAUCCAUUUUACACAC	295
AV01117-19-1.um	ACAAGGUCUUUUCAGGAUA	102	UAUCCUGAAAAGACCUUGU	296
AV01118-19-1.um	AAGGUCUUUUCAGGAUGAA	103	UUCAUCCUGAAAAGACCUU	297
AV01119-19-1.um	GGUCUUUUCAGGAUGAUUA	104	UAAUCAUCCUGAAAAGACC	298
AV01120-19-1.um	CUUUUCAGGAUGAUUUUCA	105	UGAAAAUCAUCCUGAAAAG	299
AV01121-19-1.um	UUCAGGAUGAUUUUCUUA	106	UUAAGAAAAUCAUCCUGAA	300
AV01122-19-1.um	GGAUGAUUUUCUUAUAUCA	107	UGAUUAAGAAAAUCAUCC	301
AV01123-19-1.um	AUGAUUUUCUUAUAUCAA	108	UUUGAUUAAGAAAAUCAU	302
AV01124-19-1.um	UUCAGUUUCUGGUGAAUGA	109	UCAUUCACCAGAAACUGAA	303
AV01125-19-1.um	CAGUUUCUGGUGAAUGUGA	110	UCACAUUCACCAGAAACUG	304
AV01126-19-1.um	UCUGGUGAAUGUGUGACUA	111	UAGUCACACAUUCACCAGA	305
AV01127-19-1.um	GGUUUACUUGUGUCCUGAA	112	UUCAGGACACAAGUAAACC	306
AV01128-19-1.um	GUUUACUUGUGUCCUGAAA	113	UUUCAGGACACAAGUAAAC	307
AV01129-19-1.um	AAGACAGUGUUACAGAAAA	114	UUUUCUGUAACACUGUCUU	308
AV01130-19-1.um	AGACAGUGUUACAGAAACA	115	UGUUUCUGUAACACUGUCU	309
AV01131-19-1.um	ACAGUGUUACAGAAACACA	116	UGUGUUUCUGUAACACUGU	310
AV01132-19-1.um	ACAGAAACACUGCCAAGAA	117	UUCUUGGCAGUGUUUCUGU	311
AV01133-19-1.um	CAGAAACACUGCCAAGAGA	118	UCUCUUGGCAGUGUUUCUG	312
AV01134-19-1.um	AACACUGCCAAGAGUGAAA	119	UUUCACUCUUGGCAGUGUU	313

AV01135-19-1.um	ACACUGCCAAGAGUGAAUA	120	UAUUCACUCUUGGCAGUGU	314
AV01136-19-1.um	CUGCCAAGAGUGAAUAGGA	121	UCCUAUUCACUCUUGGCAG	315
AV01137-19-1.um	GCAGCGAUUUCUGGGUAUA	122	UAUACCCAGAAAUCGCUGC	316
AV01138-19-1.um	AGCGAUUUCUGGGUAUUCA	123	UGAAUACCCAGAAAUCGCU	317
AV01139-19-1.um	AUUUCUGGGUAUUCUUUCA	124	UGAAAGAAUACCCAGAAAU	318
AV01140-19-1.um	CUGGGUAUUCUUUCAAGCA	125	UGCUGAAAGAAUACCCAG	319
AV01141-19-1.um	UGGGUAUUCUUUCAAGCAA	126	UUGCUUGAAAGAAUACCCA	320
AV01142-19-1.um	GGGUAUUCUUUCAAGCAAA	127	UUUGCUUGAAAGAAUACCC	321
AV01143-19-1.um	GGUAUUCUUUCAAGCAAUA	128	UAUUGCUUGAAAGAAUACC	322
AV01144-19-1.um	UAUUCUUUCAAGCAAUGCA	129	UGCAUUGCUUGAAAGAAUA	323
AV01145-19-1.um	UCUUUCAAGCAAUGCUCAA	130	UUGAGCAUUGCUUGAAAGA	324
AV01146-19-1.um	CUUUCAAGCAAUGCUCACA	131	UGUGAGCAUUGCUUGAAAG	325
AV01147-19-1.um	AAUGCUCACACCAAUAAA	132	UUUAUUUGGUGUGAGCAUU	326
AV01148-19-1.um	AUGCUCACACCAAUAAGA	133	UCUUAUUUGGUGUGAGCAU	327
AV01149-19-1.um	UGCUCACACCAAUAAGCA	134	UGCUUAUUUGGUGUGAGCA	328
AV01150-19-1.um	ACCAAUAAGCGCUUGCAA	135	UUGCAAGCGCUUAUUUGGU	329
AV01151-19-1.um	CCAAUAAGCGCUUGCAAA	136	UUUGCAAGCGCUUAUUUGG	330
AV01152-19-1.um	AAUAAGCGCUUGCAACAAA	137	UUUGUUGCAAGCGCUUAUU	331
AV01153-19-1.um	AUAAGCGCUUGCAACAAA	138	UUUUGUUGCAAGCGCUUAU	332
AV01154-19-1.um	UUGCAACAAAGACAUUUA	139	UUAAAUGUCUUUGUUGCAA	333
AV01155-19-1.um	CAACAAAGACAUUUAUGUA	140	UACAUAUAAUGUCUUUGUUG	334
AV01156-19-1.um	AACAAAGACAUUUAUGUGA	141	UCACAUAAAUGUCUUUGUU	335
AV01157-19-1.um	ACAAAGACAUUUAUGUGGA	142	UCCACAUAAAUGUCUUUGU	336
AV01158-19-1.um	CAAAGACAUUUAUGUGGAA	143	UCCACAUAAAUGUCUUUG	337

AV01159-19-1.um	AGACAUUUUAUGUGGACCUA	144	UAGGUCCACAUAAAUGUCU	338
AV01160-19-1.um	GACAUUUUAUGUGGACCUGA	145	UUAGGUCCACAUAAAUGUC	339
AV01161-19-1.um	ACAUUUUAUGUGGACCUAGA	146	UCUAGGUCCACAUAAAUGU	340
AV01162-19-1.um	CAUUUAUGUGGACCUAGAA	147	UUCUAGGUCCACAUAAAUG	341
AV01163-19-1.um	UGUGGACCUAGACAUGAAA	148	UUUCAUGUCUAGGUCCACA	342
AV01164-19-1.um	AGACAUGAAGGGCAUAAAA	149	UUUUUAUGCCCUUCAUGUCU	343
AV01165-19-1.um	GACAUGAAGGGCAUAAACA	150	UGUUUAUGCCCUUCAUGUC	344
AV01166-19-1.um	ACAUGAAGGGCAUAAACUA	151	UAGUUUAUGCCCUUCAUGU	345
AV01167-19-1.um	AUGAAGGGCAUAAACUAUA	152	UAUAGUUUAUGCCCUUCAU	346
AV01168-19-1.um	UGAAGGGCAUAAACUAUAA	153	UUAUAGUUUAUGCCCUUCA	347
AV01169-19-1.um	GAAGGGCAUAAACUAUAAA	154	UUUAUAGUUUAUGCCCUUC	348
AV01170-19-1.um	AAGGGCAUAAACUAUAACA	155	UGUUUAUAGUUUAUGCCCUU	349
AV01171-19-1.um	AGGGCAUAAACUAUAACAA	156	UUGUUUAUAGUUUAUGCCCU	350
AV01172-19-1.um	GGGCAUAAACUAUAACAGA	157	UCUGUUUAUAGUUUAUGCCC	351
AV01173-19-1.um	GCAUAAACUAUAACAGCUA	158	UAGCUGUUUAUAGUUUAUGC	352
AV01174-19-1.um	AUAAACUAUAACAGCUCAA	159	UUGAGCUGUUUAUAGUUUAU	353
AV01175-19-1.um	CAAGAGUGCUCAAGAAUGA	160	UCAUUCUUGAGCACUCUUG	354
AV01176-19-1.um	AAGAAUGCCAAGAAAGAUA	161	UAUCUUUCUUGGCAUUCUU	355
AV01177-19-1.um	AGAAUGCCAAGAAAGAUGA	162	UCAUCUUUCUUGGCAUUCU	356
AV01178-19-1.um	CACUGCCACUUUUUCACGA	163	UCGUGAAAAAGUGGCAGUG	357
AV01179-19-1.um	ACUGCCACUUUUUCACGUA	164	UACGUGAAAAAGUGGCAGU	358
AV01180-19-1.um	CUGCCACUUUUUCACGUAA	165	UUACGUGAAAAAGUGGCAG	359
AV01181-19-1.um	GAAAUUUUUGUCUCCUUA	166	UUAAGGAGACAAAGAUUUC	360
AV01182-19-1.um	UCUUUGUCUCCUUAACA	167	UGUUUAAGGAGACAAAGA	361

AV01183-19-1.um	UUGUCUCCUUA AAAACAUCA	168	UGAUGUUUUUAAGGAGACAA	362
AV01184-19-1.um	UCCUUA AAAACAUCUGAGAA	169	UUCUCAGAUGUUUUUAAGGA	363
AV01185-19-1.um	CUUAAAACAUCUGAGAGUA	170	UACUCUCAGAUGUUUUUAAG	364
AV01186-19-1.um	AACAUCUGAGAGUGGAUUA	171	UAAUCCACUCUCAGAUGUU	365
AV01187-19-1.um	ACGCAUUAAAAAGAGCAAA	172	UUUUGCUCUUUUUAAUGCGU	366
AV01188-19-1.um	GCAUUAAAAAGAGCAAAGA	173	UCUUUGCUCUUUUUAAUGC	367
AV01189-19-1.um	AAAAAGAGCAAAGCUCUUA	174	UAAGAGCUUUGCUCUUUUU	368
AV01190-19-1.um	AGAGCAAAGCUCUUUCUGA	175	UCAGAAAGAGCUUUGCUCU	369
AV01191-19-1.um	AGCAAAGCUCUUUCUGGUA	176	UACCAGAAAGAGCUUUGCU	370
AV01192-19-1.um	GCAAAGCUCUUUCUGGUUA	177	UAACCAGAAAGAGCUUUGC	371
AV01193-19-1.um	AAAGCUCUUUCUGGUUUA	178	UGAAACCAGAAAGAGCUUU	372
AV01194-19-1.um	AAGCUCUUUCUGGUUUCAA	179	UUGAAACCAGAAAGAGCUU	373
AV01195-19-1.um	AGAACUGGAUAUUGUUGCA	180	UGCAACAUAUCCAGUUCU	374
AV01196-19-1.um	GAACUGGAUAUUGUUGCUA	181	UAGCAACAUAUCCAGUUC	375
AV01197-19-1.um	GCCAGAAACUGUGCACCAA	182	UUGGUGCACAGUUUCUGGC	376
AV01198-19-1.um	CAGAAACUGUGCACCAAUA	183	UAUUGGUGCACAGUUUCUG	377
AV01199-19-1.um	GCUGCCAGUUUUUUUACCUA	184	UAGGUAAAAAACUGGCAGC	378
AV01200-19-1.um	UGCCAGUUUUUUUACCUAUA	185	UAUAGGUAAAAAACUGGCA	379
AV01201-19-1.um	GUGUUACUUA AAGCUUUCA	186	UGAAAGCUUUAAGUAACAC	380
AV01202-19-1.um	UGUUACUUA AAGCUUUCUA	187	UAGAAAGCUUUAAGUAACA	381
AV01203-19-1.um	GUUACUUA AAGCUUUCUUA	188	UAAGAAAGCUUUAAGUAAC	382
AV01204-19-1.um	ACUUA AAGCUUUCUUCAAA	189	UUUGAAGAAAGCUUUAAGU	383
AV01205-19-1.um	CUUA AAGCUUUCUUCAAAA	190	UUUUGAAGAAAGCUUUAAG	384
AV01206-19-1.um	GAUCUCCAACUAAAAUACA	191	UGUAUUUUAGUUGGAGAUC	385

AV01207-19-1.um	AUCUCCAACUAAAAUACUA	192	UAGUAUUUUAGUUGGAGAU	386
AV01208-19-1.um	UCUCCAACUAAAAUACUUA	193	UAAGUAUUUUAGUUGGAGA	387
AV01209-19-1.um	AUCUCUGGAUACACAUUAA	194	UUAAUGUGUAUCCAGAGAU	388
AV01210-19-1.um	UCUCUGGAUACACAUUAAA	195	UUUAAUGUGUAUCCAGAGA	389
AV01211-19-1.um	CUCUGGAUACACAUUAAGA	196	UCUUAUGUGUAUCCAGAG	390
AV01212-19-1.um	UCUGGAUACACAUUAAGGA	197	UCCUUAUGUGUAUCCAGA	391
AV01213-19-1.um	GUGUAAAUGGAUAAUGAA	198	UUCAUUAUCCAUUUUACAC	392
AV05205	GUUCAGGAUGAUUUUUCUUAUA	715	UAUAAGAAAAUCAUCCUGAAC	1001
AV05206	GUCAGGAUGAUUUUUCUUAUAA	716	UUUAAGAAAAUCAUCCUGAC	1002
AV05207	GAGUUUCUGGUGAAUGUGUGA	717	UCACACAUUACCAGAAACUC	1003
AV05208	CGGUAUUCUUUCAAGCAAUGA	718	UCAUUGCUUGAAAGAAUACCG	1004
AV05209	GCAAGCAAUGCUCACACCAAAA	719	UUUGGUGUGAGCAUUGCUUGC	1005
AV05210	GAAGCAAUGCUCACACCAAAA	720	UUUUGGUGUGAGCAUUGCUUC	1006
AV05211	GUGCAACAAAGACAUUUAUGA	721	UCAUAAAUGUCUUUGUUGCAC	1007
AV05212	CACAUGAAGGGCAUAAACUAA	722	UUAGUUUAUGCCCUUCAUGUG	1008
AV05213	GGGGCAUAAACUUAACAGCA	723	UGCUGUUAUAGUUUAUGCCCC	1009
AV05214	GUGAGUGUACCACCAAAAUCA	724	UGAUUUUGGUGGUACACUCAC	1010
AV05215	GGAGUGUACCACCAAAAUCAA	725	UUGAUUUUGGUGGUACACUCC	1011
AV05216	CAGUGUACCACCAAAAUCAA	726	UUUGAUUUUGGUGGUACACUG	1012
AV05217	CGGUAGAGUCACCUAAGAUUA	727	UAAUCUUAGGUGACUCUACCG	1013
AV05218	CUCACCUAAGAUUUUUGCGUGA	728	UCACGCAAAUCUUAGGUGAG	1014
AV05219	GCACCUAAGAUUUUUGCGUGUA	729	UACACGCAAAUCUUAGGUGC	1015
AV05220	GCCUAAGAUUUUUGCGUGUCUA	730	UAGACACGCAAAUCUUAGGC	1016
AV05221	GCUAAGAUUUUUGCGUGUCUAA	731	UUAGACACGCAAAUCUUAGC	1017

AV05222	GAAGAUUUUGCGUGUCUACAA	732	UUGUAGACACGCAAAAUCUUC	1018
AV05223	GCAGUGGCAUUUUAAAUCAAA	733	UUUGAUUUAAAAUGCCACUGC	1019
AV05224	GAGUGGCAUUUUAAAUCAUA	734	UAUUGAUUUAAAAUGCCACUC	1020
AV05225	GUUUAAAUCAAUCUGAAAUAA	735	UUAUUUCAGAUUGAUUUAAAC	1021
AV05226	GUAAAUCAAUCUGAAAUAAAA	736	UUUUAUUUCAGAUUGAUUUAC	1022
AV05227	GCACAUCUUUCUUUGGGGUUA	737	UAACCCCAAAGAAAGAUGUGC	1023
AV05228	GCAUCUUUCUUUGGGGUUCAA	738	UUGAACCCCAAAGAAAGAUGC	1024
AV05229	GAUCUUUCUUUGGGGUUCAA	739	UUUGAACCCCAAAGAAAGAUC	1025
AV05230	GUUCUUUGGGGUUCAAGAAAA	740	UUUUCUUGAACCCCAAAGAAC	1026
AV05231	GUCUUUGGGGUUCAAGAAUA	741	UAUUUCUUGAACCCCAAAGAC	1027
AV05232	GCUUUGGGGUUCAAGAAAUAA	742	UUAUUUCUUGAACCCCAAAGC	1028
AV05233	CGGUUCAAGAAUAAUAAUCA	743	UGAUUAUUUUUCUUGAACCG	1029
AV05234	GGAAAUAAUAUCCAUGAUCA	744	UGAUGAUGGAUUUAUUUCC	1030
AV05235	GCAGUAUAAAAUGGCAGAAAA	745	UUUUCUGCCAUUUUUAUACUGC	1031
AV05236	GAGUAUAAAAUGGCAGAAAGA	746	UCUUUCUGCCAUUUUUAUACUC	1032
AV05237	CGGUAUGAUUUUGCCUUGUUA	747	UAACAAGGCAAUAUCAUACCG	1033
AV05238	GGAUUUUGCCUUGUUGAAACA	748	UGUUUCAACAAGGCAAUAUCC	1034
AV05239	CAUAUUUGCCUUGUUGAAACUA	749	UAGUUUCAACAAGGCAAUAUG	1035
AV05240	GAUUGCCUUGUUGAAACUGGA	750	UCCAGUUUCAACAAGGCAAUC	1036
AV05241	CCCUUGUUGAAACUGGAAACA	751	UGUUUCCAGUUUCAACAAGGG	1037
AV05242	GGUUGAAACUGGAAACCACAA	752	UUGUGGUUUCCAGUUUCAACC	1038
AV05243	GGGAAACCACAGUGAAUUACA	753	UGUAAUUCACUGUGGUUCCC	1039
AV05244	GAACCACAGUGAAUUACACAA	754	UUGUGUAAUUCACUGUGGUUC	1040
AV05245	GCCACAGUGAAUUACACAGAA	755	UUCUGUGUAAUUCACUGUGGC	1041

AV05246	GCAAAAUACUCUCCAGAAAGA	756	UCUUUCUGGAGAGUAUUUUGC	1042
AV05247	GCUCUCCAGAAAGCCAAGAU	757	UAUCUUGGCUUUCUGGAGAGC	1043
AV05248	GAAGCCAAGAUACCCUUAGUA	758	UACUAAGGGUAUCUUGGCUUC	1044
AV05249	CAAGAGAUACAGAGGACAUAA	759	UUAUGUCCUCUGUAUCUCUUG	1045
AV05250	CAGAUACAGAGGACAUAAAA	760	UUUUUAUGUCCUCUGUAUCUG	1046
AV05251	GACAGAGGACAUAAAAUAACA	761	UGUUUUUUUAUGUCCUCUGUC	1047
AV05252	GCAGAGGACAUAAAAUAACCA	762	UGGUUAUUUUUAUGUCCUCUGC	1048
AV05253	CAGGACAUAAAAUAACCCAUA	763	UAUGGGUUAUUUUUAUGUCCUG	1049
AV05254	CACAUAAAAUAACCCAUAAGA	764	UCUUAUGGGUUAUUUUUAUGUG	1050
AV05255	GCAUAAAAUAACCCAUAAGAA	765	UUCUUAUGGGUUAUUUUUAUGC	1051
AV05256	GACCCAUAAGAUGAUCUGUGA	766	UCACAGAUCAUCUUAUGGGUC	1052
AV05257	CGACUGGAUUCUGGAGAAAAA	767	UUUUUCUCCAGAAUCCAGUCG	1053
AV05258	CACUGGAUUCUGGAGAAAACA	768	UGUUUUCUCCAGAAUCCAGUG	1054
AV05499	GUCAUUCAGAGGAGGAUGAAA	769	UUUCAUCCUCCUCUGAAUGAC	1055
AV05500	GAAGGUCUUUUCAGGAUGAUA	770	UAUCAUCCUGAAAAGACCUUC	1056
AV05501	GCUUUUCAGGAUGAUUUUUCUA	771	UAGAAAAUCAUCCUGAAAAGC	1057
AV05502	GGAUGAUUUUCUUAUAUCAA	772	UUGAUUAAGAAAAUCAUCCC	1058
AV05503	GGAUGGUUUACUUGUGUCCUA	773	UAGGACACAAGUAAACCAUCC	1059
AV05504	GGCCAAGAGUGAAUAGGACAA	774	UUGUCCUAUUCACUCUUGGCC	1060
AV05505	GUUUCUGGGUAUUCUUUCAA	775	UUUGAAAGAAUACCCAGAAAC	1061
AV05506	GUUCUGGGUAUUCUUUCAAGA	776	UCUUGAAAGAAUACCCAGAAC	1062
AV05507	GCAAAUAAGCGCUUGCAACAA	777	UUGUUGCAAGCGCUUAUUUGC	1063
AV05508	GGCUUGCAACAAAGACAUUUA	778	UAAAUGUCUUUGUUGCAAGCC	1064
AV05509	GCAAAGACAUUUAUGUGGACA	779	UGUCCACAUAAAUGUCUUUGC	1065

AV05510	GUAUGUGGACCUAGACAUGAA	780	UUCAUGUCUAGGUCCACAUAC	1066
AV05511	CUUGCCAAGAGUGCUCAAGAA	781	UUCUUGAGCACUCUUGGCAAG	1067
AV05512	CCCAAGAAAGAUGCACGGAUA	782	UAUCCGUGCAUCUUUCUUGGG	1068
AV05513	GGAAAUCUUUGUCUCCUAAAA	783	UUUAAGGAGACAAAGAUUUC	1069
AV05514	CAAUCUUUGUCUCCUAAAA	784	UUUUAAGGAGACAAAGAUUUG	1070
AV05515	GAAUCUUUGUCUCCUAAAAA	785	UUUUUAAGGAGACAAAGAUUC	1071
AV05516	GCUUUGUCUCCUAAAACAUUA	786	UAUGUUUUAAGGAGACAAAGC	1072
AV05517	GUUGUCUCCUAAAACAUCUA	787	UAGAUGUUUUAAGGAGACAAC	1073
AV05518	GUGUCUCCUAAAACAUCUGA	788	UCAGAUGUUUUAAGGAGACAC	1074
AV05519	GGUCUCCUAAAACAUCUGAA	789	UUCAGAUGUUUUAAGGAGACC	1075
AV05520	GUCCUAAAACAUCUGAGAGA	790	UCUCUCAGAUGUUUUAAGGAC	1076
AV05521	GUUAAAACAUCUGAGAGUGGA	791	UCCACUCUCAGAUGUUUUAAC	1077
AV05522	GAGCUCUUUCUGGUUUCAGUA	792	UACUGAAACCAGAAAGAGCUC	1078
AV05523	GGAACUGGAUAUUGUUGCUGA	793	UCAGCAACAAUAUCCAGUUC	1079
AV05524	CAGGAGGCAUCUCUGGAUACA	794	UGUAUCCAGAGAUGCCUCCUG	1080
AV05525	CGCAUCUCUGGAUACACAUUA	795	UAAUGUGUAUCCAGAGAUGCG	1081
AV05526	CUUGUGUAAAAUGGAUAAUGA	796	UCAUUAUCCAUUUUACACAAG	1082
AV05527	GGUGUAAAAUGGAUAAUGAGA	797	UCUCAUUAUCCAUUUUACACC	1083
AV05528	CUGUACCACCAAAUCAAGCA	798	UGCUGAUUUUUGGUGGUACAG	1084
AV05529	GCCAGGAUCGUUGGAGGAACA	799	UGUCCUCCAACGAUCCUGGC	1085
AV05530	CUAGAGUCACCUAAGAUUUUA	800	UAAAAUCUUAGGUGACUCUAG	1086
AV05531	GGGAUUUUAAAUCAUUCUGA	801	UCAGAUUGAUUUAAAAUGCCC	1087
AV05532	CGCAUUUUAAAUCAUUCUGAA	802	UUCAGAUUGAUUUAAAAUGCG	1088
AV05533	CCAUUUUAAAUCAUUCUGAAA	803	UUUCAGAUUGAUUUAAAAUGG	1089

AV05534	CGACACAUCUUUCUUUGGGGA	804	UCCCCAAAGAAAGAUGUGUCG	1090
AV05535	GCUUUCUUUGGGGUUCAAGAA	805	UUCUUGAACCCCAAAGAAAGC	1091
AV05536	GUUUGGGGUUCAAGAAUAAA	806	UUUAUUUCUUGAACCCCAAAC	1092
AV05537	CUUCAAGAAAUAAUAAUCCAA	807	UUGGAUUUUUUUCUUGAAG	1093
AV05538	GUCAAGAAAUAAUAAUCCAU	808	UAUGGAUUUUUUUCUUGAC	1094
AV05539	GGGUUAUGAUUUUGCCUUGUA	809	UACAAGGCAAUAUCAUACCCC	1095
AV05540	GUAUUGCCUUGUUGAAACUGA	810	UCAGUUUCAACAAGGCAAUAC	1096
AV05541	GCUUGUUGAAACUGGAAACCA	811	UGGUUUCAGUUUCAACAAGC	1097
AV05542	CGAAACCACAGUGAAUUACAA	812	UUGUAAUUCACUGUGGUUUCG	1098
AV05543	GUCUCCAGAAAGCCAAGAUAA	813	UUAUCUUGGCUUUCUGGAGAC	1099
AV05544	GUCCAGAAAGCCAAGAUACCA	814	UGGUAUCUUGGCUUUCUGGAC	1100
AV05545	CAAAGCCAAGAUACCCUUAGA	815	UCUAAGGGUAUCUUGGCUUUG	1101
AV05546	GGCCAAGAUACCCUUAGUGAA	816	UUCACUAAGGGUAUCUUGGCC	1102
AV05547	GCAAGAUACCCUUAGUGACCA	817	UGGUCACUAAGGGUAUCUUGC	1103
AV05548	GAAGAUACCCUUAGUGACCAA	818	UUGGUCACUAAGGGUAUCUUC	1104
AV05549	GGAAGAGUGCCAGAAGAGAU	819	UAUCUCUUCUGGCACUCUCC	1105
AV05550	CUGCCAGAAGAGAUACAGAGA	820	UCUCUGUAUCUCUUCUGGCAG	1106
AV05551	GGAAGAGAUACAGAGGACAU	821	UAUGUCCUCUGUAUCUCUCC	1107
AV05552	GAGAGAUACAGAGGACAUAAA	822	UUUAUGUCCUCUGUAUCUCUC	1108
AV05553	GGAUACAGAGGACAUAAAAUA	823	UAUUUUUAUGUCCUCUGUAUCC	1109
AV05554	CAUACAGAGGACAUAAAAUAA	824	UUAUUUUUAUGUCCUCUGUAUG	1110
AV05555	GGGACAUAAAAUAACCCAUAA	825	UUAUGGGGUUUUUUAUGUCCC	1111
AV05556	GAAAAUAACCCAUAGAUGAA	826	UUCAUCUUAUGGGUUUUUUC	1112
AV05557	GAAAAUAACCCAUAGAUGAUA	827	UAUCAUCUUAUGGGUUUUUUC	1113

AV05558	GUAACCCAUAGAUGAUCUGA	828	UCAGAUCAUCUUAUGGGUAC	1114
AV05559	GAACCCAUAGAUGAUCUGUA	829	UACAGAUCAUCUUAUGGGUUC	1115
AV05560	GGUACGUGGACUGGAUUCUGA	830	UCAGAAUCCAGUCCACGUACC	1116
AV05561	CUGGACUGGAUUCUGGAGAAA	831	UUUCUCCAGAAUCCAGUCCAG	1117
AV05562	GGGAUUCUGGAGAAAACUCAA	832	UUGAGUUUUCUCCAGAAUCCC	1118
AV05563	CGAUUCUGGAGAAAACUCAA	833	UUUGAGUUUUCUCCAGAAUCG	1119
AV05564	CAUUCUGGAGAAAACUCAAGA	834	UCUUGAGUUUUCUCCAGAAUG	1120
AV05565	GGCAUGC UCCUCCACAGUAA	835	UUACUGUGGAGGAAGCAUGCC	1121
AV05566	GGCUAGAAGAAAACAAACUGA	836	UCAGUUUGUUUUCUUCUAGCC	1122
AV05567	CCUAGAAGAAAACAAACUGUA	837	UACAGUUUGUUUUCUUCUAGG	1123
AV05568	GUAGAAGAAAACAAACUGUCA	838	UGACAGUUUGUUUUCUUCUAC	1124
AV05569	GAGAAGAAAACAAACUGUCAA	839	UUGACAGUUUGUUUUCUUCUC	1125
AV05570	CAAGAAAACAAACUGUCACAA	840	UUGUGACAGUUUGUUUUCUUG	1126
AV06227	AAAAUGCUAGAAGAAAACAAA	841	UUUGUUUUCUUCUAGCAUUUU	1127
AV06228	AAAUGCUAGAAGAAAACAAAA	842	UUUUGUUUUCUUCUAGCAUUU	1128
AV06229	AAUGCUAGAAGAAAACAAACA	843	UGUUUGUUUUCUUCUAGCAUU	1129
AV06230	AUGCUAGAAGAAAACAAACUA	844	UAGUUUGUUUUCUUCUAGCAU	1130
AV06231	UGCUGAGAAGAAAACAAACUGA	845	UCAGUUUGUUUUCUUCUAGCA	1131
AV06232	GCUAGAAGAAAACAAACUGUA	846	UACAGUUUGUUUUCUUCUAGC	1132
AV06233	CUAGAAGAAAACAAACUGUCA	847	UGACAGUUUGUUUUCUUCUAG	1133
AV06234	UAGAAGAAAACAAACUGUCAA	848	UUGACAGUUUGUUUUCUUCUA	1134
AV06235	AGAAGAAAACAAACUGUCACA	849	UGUGACAGUUUGUUUUCUUCU	1135
AV06236	GAAGAAAACAAACUGUCACAA	850	UUGUGACAGUUUGUUUUCUUC	1136
AV06237	AAGAAAACAAACUGUCACAAA	851	UUUGUGACAGUUUGUUUUCUU	1137

AV06238	AGAAAACAAACUGUCACAAGA	852	UCUUGUGACAGUUUGUUUUCU	1138
AV06239	GAAAACAAACUGUCACAAGUA	853	UACUUGUGACAGUUUGUUUUC	1139
AV06240	AAAACAAACUGUCACAAGUUA	854	UAACUUGUGACAGUUUGUUUU	1140
AV06241	AAACAAACUGUCACAAGUUGA	855	UCAACUUGUGACAGUUUGUUU	1141
AV01126-1	GCGUCAGUUUCUGGUGAAUGA	856	UCAUUCACCAGAAACUGACGC	1142
AV01138-1	CGAGCGAUUUCUGGGUAUUA	857	UGAAUACCCAGAAUCGCUCG	1143
AV05205-19-1.um	UCAGGAUGAUUUUCUUAUA	858	UAUAAGAAAAUCAUCCUGA	1144
AV05206-19-1.um	CAGGAUGAUUUUCUUAUAA	859	UUUAAGAAAAUCAUCCUG	1145
AV05207-19-1.um	GUUUCUGGUGAAUGUGUGA	860	UCACACAUUACCAGAAAC	1146
AV05208-19-1.um	GUAUUCUUUCAAGCAAUGA	861	UCAUUGCUUGAAAGAAUAC	1147
AV05209-19-1.um	AAGCAAUGCUCACACCAAA	862	UUUGGUGUGAGCAUUGCUU	1148
AV05210-19-1.um	AGCAAUGCUCACACCAAAA	863	UUUUGGUGUGAGCAUUGCU	1149
AV05211-19-1.um	GCAACAAAGACAUUUUAUGA	864	UCAUAAAUGUCUUUGUUGC	1150
AV05212-19-1.um	CAUGAAGGGCAUAAACUAA	865	UUAGUUUAUGCCCUUCAUG	1151
AV05213-19-1.um	GGCAUAAACUAUAACAGCA	866	UGCUGUUUAUGUUUAUGCC	1152
AV05214-19-1.um	GAGUGUACCACCAAAAUCA	867	UGAUUUUGGUGGUACACUC	1153
AV05215-19-1.um	AGUGUACCACCAAAAUCAA	868	UUGAUUUUGGUGGUACACU	1154
AV05216-19-1.um	GUGUACCACCAAAAUCAAA	869	UUUGAUUUUGGUGGUACAC	1155
AV05217-19-1.um	GUAGAGUCACCUAAGAUUA	870	UAAUCUUAGGUGACUCUAC	1156
AV05218-19-1.um	CACCUAAGAUUUUGCGUGA	871	UCACGCAAAAUUUAGGUG	1157
AV05219-19-1.um	ACCUAAGAUUUUGCGUGUA	872	UACACGCAAAAUUUAGGU	1158
AV05220-19-1.um	CUAAGAUUUUGCGUGUCUA	873	UAGACACGCAAAAUUUAG	1159
AV05221-19-1.um	UAAGAUUUUGCGUGUCUAA	874	UUAGACACGCAAAAUUUUA	1160
AV05222-19-1.um	AGAUUUUGCGUGUCUACAA	875	UUGUAGACACGCAAAAUUCU	1161

AV05223-19-1.um	AGUGGCAUUUUAAAUCAAA	876	UUUGAUUUUAAAUGCCACU	1162
AV05224-19-1.um	GUGGCAUUUUAAAUCAUA	877	UAUUGAUUUAAAUGCCAC	1163
AV05225-19-1.um	UUAAAUCAAUCUGAAAUAA	878	UUAUUUCAGAUUGAUUUAA	1164
AV05226-19-1.um	AAAUCAAUCUGAAAUAAAA	879	UUUUAUUUUCAGAUUGAUUU	1165
AV05227-19-1.um	ACAUCUUUCUUUGGGGUUA	880	UAACCCCAAAGAAAGAUGU	1166
AV05228-19-1.um	AUCUUUCUUUGGGGUUCAA	881	UUGAACCCCAAAGAAAGAU	1167
AV05229-19-1.um	UCUUUCUUUGGGGUUCAA	882	UUUGAACCCCAAAGAAAGA	1168
AV05230-19-1.um	UCUUUGGGGUUCAAGAAAA	883	UUUUUCUUGAACCCCAAAGA	1169
AV05231-19-1.um	CUUUGGGGUUCAAGAAUA	884	UAUUUCUUGAACCCCAAAG	1170
AV05232-19-1.um	UUUGGGGUUCAAGAAUAA	885	UUAUUUCUUGAACCCCAA	1171
AV05233-19-1.um	GUUCAAGAAAUAAUAUCA	886	UGAUUAUUUUUCUUGAAC	1172
AV05234-19-1.um	AAAUAAUAUCCAUGAUCA	887	UGAUCAUGGAUUAUUUUUU	1173
AV05235-19-1.um	AGUAUAAAUGGCAGAAAA	888	UUUUCUGCCAUUUUUAUACU	1174
AV05236-19-1.um	GUAUAAAUGGCAGAAAGA	889	UCUUUCUGCCAUUUUUAUAC	1175
AV05237-19-1.um	GUAUGAUUUUGCCUUGUUA	890	UAACAAGGCAAUAUCAUAC	1176
AV05238-19-1.um	AUAUUGCCUUGUUGAAACA	891	UGUUUCAACAAGGCAAUAU	1177
AV05239-19-1.um	UAUUGCCUUGUUGAAACUA	892	UAGUUUCAACAAGGCAAUA	1178
AV05240-19-1.um	UUGCCUUGUUGAAACUGGA	893	UCCAGUUUCAACAAGGCAA	1179
AV05241-19-1.um	CUUGUUGAAACUGGAAACA	894	UGUUUCCAGUUUCAACAAG	1180
AV05242-19-1.um	UUGAAACUGGAAACCACAA	895	UUGUGGUUUCCAGUUUCAA	1181
AV05243-19-1.um	GAAACCACAGUGAAUUACA	896	UGUAAUUCACUGUGGUUUC	1182
AV05244-19-1.um	ACCACAGUGAAUUACACAA	897	UUGUGUAAUUCACUGUGGU	1183
AV05245-19-1.um	CACAGUGAAUUACACAGAA	898	UUCUGUGUAAUUCACUGUG	1184
AV05246-19-1.um	AAAAUACUCUCCAGAAAGA	899	UCUUUCUGGAGAGUAUUUU	1185

AV05247-19-1.um	UCUCCAGAAAGCCAAGAU	900	UAUCUUGGCUUUCUGGAGA	1186
AV05248-19-1.um	AGCCAAGAUACCCUUGUA	901	UACUAAGGGUAUCUUGGCU	1187
AV05249-19-1.um	AGAGAUACAGAGGACAUAA	902	UUAUGUCCUCUGUAUCUCU	1188
AV05250-19-1.um	GAUACAGAGGACAUAAAA	903	UUUUUAUGUCCUCUGUAUC	1189
AV05251-19-1.um	CAGAGGACAUAAAAUAACA	904	UGUUUUUUUAUGUCCUCUG	1190
AV05252-19-1.um	AGAGGACAUAAAAUAACCA	905	UGGUUAUUUUUAUGUCCUCU	1191
AV05253-19-1.um	GGACAUAAAAUAACCCAUA	906	UAUGGGUUAUUUUUAUGUCC	1192
AV05254-19-1.um	CAUAAAAUAACCCAUAAGA	907	UCUUAUGGGUUAUUUUUAUG	1193
AV05255-19-1.um	AUAAAAUAACCCAUAAGAA	908	UUCUUAUGGGUUAUUUUUAU	1194
AV05256-19-1.um	CCCAUAAGAUGAUCUGUGA	909	UCACAGAUAUCUUAUGGG	1195
AV05257-19-1.um	ACUGGAUUCUGGAGAAAA	910	UUUUUCUCCAGAAUCCAGU	1196
AV05258-19-1.um	CUGGAUUCUGGAGAAAACA	911	UGUUUUCUCCAGAAUCCAG	1197
AV05499-19-1.um	CAUUCAGAGGAGGAUGAAA	912	UUUCAUCCUCCUCUGAAUG	1198
AV05500-19-1.um	AGGUCUUUUCAGGAUGAUA	913	UAUCAUCCUGAAAAGACCU	1199
AV05501-19-1.um	UUUUCAGGAUGAUUUUCUA	914	UAGAAAAUCAUCCUGAAAA	1200
AV05502-19-1.um	GAUGAUUUUCUUAUAUCAA	915	UUGAUUAAGAAAAUCAUC	1201
AV05503-19-1.um	AUGGUUUACUUGUGUCCUA	916	UAGGACACAAGUAAACCAU	1202
AV05504-19-1.um	CCAAGAGUGAAUAGGACAA	917	UUGUCCUAUUCACUCUUGG	1203
AV05505-19-1.um	UUCUGGGUAUUCUUUCAA	918	UUUGAAAGAAUACCCAGAA	1204
AV05506-19-1.um	UCUGGGUAUUCUUUCAAGA	919	UCUUGAAAGAAUACCCAGA	1205
AV05507-19-1.um	AAAUAAAGCGCUUGCAACAA	920	UUGUUGCAAGCGCUUAUUU	1206
AV05508-19-1.um	CUUGCAACAAAGACAUUUA	921	UAAAUGUCUUUGUUGCAAG	1207
AV05509-19-1.um	AAAGACAUUUUAUGUGGACA	922	UGUCCACAUAAAUGUCUUU	1208
AV05510-19-1.um	AUGUGGACCUAGACAUGAA	923	UUCAUGUCUAGGUCCACAU	1209

AV05511-19-1.um	UGCCAAGAGUGCUC AAGAA	924	UUCUUGAGCACUCUUGGCA	1210
AV05512-19-1.um	CAAGAAAGAUGCACGGAUA	925	UAUCCGUGCAUCUUUCUUG	1211
AV05513-19-1.um	AAAUUUUGUCUCCUUA AAA	926	UUUAAGGAGACAAAGAUUU	1212
AV05514-19-1.um	AAUCUUUGUCUCCUUA AAA	927	UUUUAAAGGAGACAAAGAUU	1213
AV05515-19-1.um	AUCUUUGUCUCCUUA AAAA	928	UUUUUAAGGAGACAAAGAU	1214
AV05516-19-1.um	UUUGUCUCCUUA AAAACAUA	929	UAUGUUUUAAAGGAGACAAA	1215
AV05517-19-1.um	UGUCUCCUUA AAAACAUCUA	930	UAGAUGUUUUAAAGGAGACA	1216
AV05518-19-1.um	GUCUCCUUA AAAACAUCUGA	931	UCAGAUGUUUUAAAGGAGAC	1217
AV05519-19-1.um	UCUCCUUA AAAACAUCUGAA	932	UUCAGAUGUUUUAAAGGAGA	1218
AV05520-19-1.um	CCUUA AAAACAUCUGAGAGA	933	UCUCUCAGAUGUUUUAAAGG	1219
AV05521-19-1.um	UAAAACAUCUGAGAGUGGA	934	UCCACUCUCAGAUGUUUUUA	1220
AV05522-19-1.um	GCUCUUUCUGGUUUCAGUA	935	UACUGAAACCAGAAAGAGC	1221
AV05523-19-1.um	AACUGGAUAUUGUUGCUGA	936	UCAGCAACAAUAUCCAGUU	1222
AV05524-19-1.um	GGAGGCAUCUCUGGAUACA	937	UGUAUCCAGAGAUGCCUCC	1223
AV05525-19-1.um	CAUCUCUGGAUACACAUUA	938	UAAUGUGUAUCCAGAGAUG	1224
AV05526-19-1.um	UGUGUAAAAUGGAUAAUGA	939	UCAUUAUCCAUUUUACACA	1225
AV05527-19-1.um	UGUAAAAUGGAUAAUGAGA	940	UCUCAUUAUCCAUUUUACA	1226
AV05528-19-1.um	GUACCACCAAAAUCAAGCA	941	UGCUUGAUUUUGGUGGUAC	1227
AV05529-19-1.um	CAGGAUCGUUGGAGGAACA	942	UGUCCUCCAACGAUCCUG	1228
AV05530-19-1.um	AGAGUCACCUAAGAUUUUA	943	UAAAAUCUUAGGUGACUCU	1229
AV05531-19-1.um	GCAUUUUAAAUCAUCUGA	944	UCAGAUUGAUUUAAAAUGC	1230
AV05532-19-1.um	CAUUUUAAAUCAUCUGAA	945	UUCAGAUUGAUUUAAAAUG	1231
AV05533-19-1.um	AUUUUAAAUCAUCUGAAA	946	UUUCAGAUUGAUUUAAAAU	1232
AV05534-19-1.um	ACACAUCUUUCUUUGGGGA	947	UCCCCAAAGAAAGAUGUGU	1233

AV05535-19-1.um	UUUCUUUGGGGUUCAAGAA	948	UUCUUGAACCCCAAAGAAA	1234
AV05536-19-1.um	UUGGGGUUCAAGAAUAAA	949	UUUAUUUCUUGAACCCCAA	1235
AV05537-19-1.um	UCAAGAAUAAUAAUCCAA	950	UUGGAUUAAUAAUUUCUUGA	1236
AV05538-19-1.um	CAAGAAUAAUAAUCCAUA	951	UAUGGAUUAAUAAUUUCUUG	1237
AV05539-19-1.um	GGUAUGAUAUUGCCUUGUA	952	UACAAGGCAAUUCAUACC	1238
AV05540-19-1.um	AUUGCCUUGUUGAAACUGA	953	UCAGUUUCAACAAGGCAAU	1239
AV05541-19-1.um	UUGUUGAAACUGGAAACCA	954	UGGUUUCAGUUUCAACAA	1240
AV05542-19-1.um	AAACCACAGUGAAUUACAA	955	UUGUAAUUCACUGUGGUUU	1241
AV05543-19-1.um	CUCCAGAAAGCCAAGAUAA	956	UUAUCUUGGCUUUCUGGAG	1242
AV05544-19-1.um	CCAGAAAGCCAAGAUACCA	957	UGGUAUUCUUGGCUUUCUGG	1243
AV05545-19-1.um	AAGCCAAGAUACCCUUGA	958	UCUAAGGGUAUCUUGGCUU	1244
AV05546-19-1.um	CCAAGAUACCCUUGUGAA	959	UUCACUAAGGGUAUCUUGG	1245
AV05547-19-1.um	AAGAUACCCUUGUGACCA	960	UGGUCACUAAGGGUAUCUU	1246
AV05548-19-1.um	AGAUACCCUUGUGACCAA	961	UUGGUCACUAAGGGUAUCU	1247
AV05549-19-1.um	AAGAGUGCCAGAAGAGUA	962	UAUCUCUUCUGGCACUCUU	1248
AV05550-19-1.um	GCCAGAAGAGAUACAGAGA	963	UCUCUGUAUCUCUUCUGGC	1249
AV05551-19-1.um	AAGAGAUACAGAGGACAU	964	UAUGUCCUCUGUAUCUCUU	1250
AV05552-19-1.um	GAGAUACAGAGGACAUAAA	965	UUUAUGUCCUCUGUAUCUC	1251
AV05553-19-1.um	AUACAGAGGACAUAAAAUA	966	UAUUUUUAUGUCCUCUGUAU	1252
AV05554-19-1.um	UACAGAGGACAUAAAAUAA	967	UUAUUUUUAUGUCCUCUGUA	1253
AV05555-19-1.um	GACAUAAAAUAACCAUAA	968	UUAUGGGGUUAAUUUAUGUC	1254
AV05556-19-1.um	AAUAACCCAUAAGAUGAA	969	UUCAUCUUAUGGGUUAUUU	1255
AV05557-19-1.um	AAUAACCCAUAAGAUGAUA	970	UAUCAUCUUAUGGGUUAUU	1256
AV05558-19-1.um	AACCCAUAAGAUGAUCUGA	971	UCAGAUCAUCUUAUGGGUU	1257

AV05559-19-1.um	ACCCAUAAGAUGAUCUGUA	972	UACAGAUCAUCUUAUGGGU	1258
AV05560-19-1.um	UACGUGGACUGGAUUCUGA	973	UCAGAAUCCAGUCCACGUA	1259
AV05561-19-1.um	GGACUGGAUUCUGGAGAAA	974	UUUCUCCAGAAUCCAGUCC	1260
AV05562-19-1.um	GAUUCUGGAGAAAACUCAA	975	UUGAGUUUUCUCCAGAAUC	1261
AV05563-19-1.um	AUUCUGGAGAAAACUCAA	976	UUUGAGUUUUCUCCAGAAU	1262
AV05564-19-1.um	UUCUGGAGAAAACUCAAGA	977	UCUUGAGUUUUCUCCAGAA	1263
AV05565-19-1.um	CAUGCUUCCUCCACAGUAA	978	UUACUGUGGAGGAAGCAUG	1264
AV05566-19-1.um	CUAGAAGAAAACAAACUGA	979	UCAGUUUGUUUUCUUCUAG	1265
AV05567-19-1.um	UAGAAGAAAACAAACUGUA	980	UACAGUUUGUUUUCUUCUA	1266
AV05568-19-1.um	AGAAGAAAACAAACUGUCA	981	UGACAGUUUGUUUUCUUCU	1267
AV05569-19-1.um	GAAGAAAACAAACUGUCAA	982	UUGACAGUUUGUUUUCUUC	1268
AV05570-19-1.um	AGAAAACAAACUGUCACAA	983	UUGUGACAGUUUGUUUUCU	1269
AV06227-19-1.um	AAUGCUAGAAGAAAACAAA	984	UUUGUUUUCUUCUAGCAUU	1270
AV06228-19-1.um	AUGCUAGAAGAAAACAAAA	985	UUUUGUUUUCUUCUAGCAU	1271
AV06229-19-1.um	UGCUGAGAAGAAAACAAACA	986	UGUUUGUUUUCUUCUAGCA	1272
AV06230-19-1.um	GCUAGAAGAAAACAAACUA	987	UAGUUUGUUUUCUUCUAGC	1273
AV06231-19-1.um	CUAGAAGAAAACAAACUGA	988	UCAGUUUGUUUUCUUCUAG	1274
AV06232-19-1.um	UAGAAGAAAACAAACUGUA	989	UACAGUUUGUUUUCUUCUA	1275
AV06233-19-1.um	AGAAGAAAACAAACUGUCA	990	UGACAGUUUGUUUUCUUCU	1276
AV06234-19-1.um	GAAGAAAACAAACUGUCAA	991	UUGACAGUUUGUUUUCUUC	1277
AV06235-19-1.um	AAGAAAACAAACUGUCACA	992	UGUGACAGUUUGUUUUCUU	1278
AV06236-19-1.um	AGAAAACAAACUGUCACAA	993	UUGUGACAGUUUGUUUUCU	1279
AV06237-19-1.um	GAAAACAAACUGUCACAAA	994	UUUGUGACAGUUUGUUUUC	1280
AV06238-19-1.um	AAAACAAACUGUCACAAGA	995	UCUUGUGACAGUUUGUUUU	1281

AV06239-19-1.um	AAACAAACUGUCACAAGUA	996	UACUUGUGACAGUUUGUUU	1282
AV06240-19-1.um	AACAAACUGUCACAAGUUA	997	UAACUUGUGACAGUUUGUU	1283
AV06241-19-1.um	ACAAACUGUCACAAGUUGA	998	UCAACUUGUGACAGUUUGU	1284
AV01126-1-19-1.um	GUCAGUUUCUGGUGAUGA	999	UCAUUCACCAGAAACUGAC	1285
AV01138-1-19-1.um	AGCGAUUUCUGGGUAUUCA	1000	UGAAUACCCAGAAUUCGCU	1286
AV01139-1.um	GGAUUUCUGGGUAUUCUUUCU	1729	AGAAAGAAUACCCAGAAUCC	1730
AV01139-1-19-1.um	AUUUCUGGGUAUUCUUUCU	1733	AGAAAGAAUACCCAGAAAU	1734

Las secuencias de cadena sentido de AV01124, AV01126, AV01138, AV01141, AV01152, AV01180 y AV01204 se muestran en la tabla 1, que corresponden respectivamente a la posición de 148-168, 155-175, 385-405, 394-414, 424-444, 541-561, 1146-1166 de SEQ ID NO: 1.

5

La Tabla 2 muestra determinadas secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de FXI modificado químicamente de la invención. En algunas realizaciones de métodos de la invención, un agente de ARNi con una secuencia polinucleotídica mostrada en la Tabla 2 se administra a una célula y/o sujeto. En algunas realizaciones de métodos de la invención, un agente de ARNi con una secuencia polinucleotídica mostrada en la Tabla 2 se administra a un sujeto. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende un dúplex identificado en una fila de la Tabla 2, columna uno, e incluye las modificaciones de secuencia mostradas en las secuencias de cadena sentido y

10

antisentido en la misma fila de la Tabla 2, columnas cuatro y siete, respectivamente. En algunas realizaciones de métodos de la invención, una secuencia mostrada en la Tabla 2 puede unirse a (también denominado en el presente documento "conjugarse con") un compuesto capaz de suministrar el agente de ARNi a una célula y/o tejido en un sujeto. Un ejemplo no limitante de un compuesto de suministro que puede usarse en determinadas realizaciones de la invención es un compuesto que contiene GalNAc o un compuesto que contiene GLS-15. En la Tabla 2, la primera columna indica el Dúplex AV N.º de las secuencias de bases como se muestra en la Tabla 1. La Tabla 2 desvela los Dúplex AV N.º y también muestra las modificaciones químicas incluidas en la secuencia sentido y antisentido de los dúplex. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra las secuencias monocatenarias de bases SEQ ID NO: 6 (sentido) y SEQ ID NO: 200 (antisentido), que juntas son el dúplex bicatenario identificado como: Dúplex AV N.º AV01118.um y la Tabla 2 enumera el Dúplex AV N.º AV01118, que indica que el dúplex de SEQ ID NO: 394 y SEQ ID NO: 491 incluye secuencias de bases de SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 200, respectivamente, pero con las modificaciones químicas mostradas en las secuencias sentido y antisentido de las columnas cuatro y siete, respectivamente. La "Cadena sentido SS N.º" en la columna dos de la Tabla 2 es el identificador asignado para la Secuencia sentido (incluyendo modificaciones) que se muestra en la columna 4 de la misma fila. La "Cadena antisentido AS N.º" de la columna 5 de la Tabla 2 es el identificador asignado a la Secuencia antisentido (incluyendo modificaciones) que se muestra en la columna siete.

Tabla 2: proporciona secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de FXI modificadas químicamente.

Todas las secuencias se muestran de 5' a 3'. Estas secuencias se usaron en determinados estudios de pruebas *in vitro* descritos en el presente documento.

Dúplex AV N.º	Cadena sentido SS N.º	SEQ ID NO	Cadena sentido	Cadena antisentido AS N.º	SEQ ID NO	Cadena antisentido
AV01117	AV01117-SS	393	g*a*acaaggUfcUfuUfcagga*u*a	AV01117-AS	490	u*Af*ucCfugaaaaGfaCfcuuGfu*u*c
AV01118	AV01118-SS	394	g*c*aaggucUfuUfucAfggaug*a*a	AV01118-AS	491	u*Uf*caUfccugaaAfaGfaccUfu*g*c
AV01119	AV01119-SS	395	g*a*ggucuuUfuCfagGfaugau*u*a	AV01119-AS	492	u*Af*auCfauccugAfaAfagaCfc*u*c
AV01120	AV01120-SS	396	c*u*cuuuucAfgGfauGfauuu*c*a	AV01120-AS	493	u*Gf*aaAfaucaucCfuGfaaaAfg*a*g
AV01121	AV01121-SS	397	g*u*uucaggAfuGfauUfuucuu*a*a	AV01121-AS	494	u*Uf*aaGfaaaucAfuCfcugAfa*a*c
AV01122	AV01122-SS	398	g*a*ggaugaUfuUfucUfuauau*c*a	AV01122-AS	495	u*Gf*auAfuaagaaAfaUfcauCfc*u*c
AV01123	AV01123-SS	399	c*g*augauuUfuCfuUfuauc*a*a	AV01123-AS	496	u*Uf*ugAfuaaagAfaAfaucAfu*c*g
AV01124	AV01124-SS	400	g*c*uucaguUfuCfugGfugaau*g*a	AV01124-AS	497	u*Cf*auUfcaccagAfaAfcugAfa*g*c
AV01125	AV01125-SS	401	g*u*caguuuUfuGfugGfaaugu*g*a	AV01125-AS	498	u*Cf*acAfuucaccAfgAfaacUfg*a*c
AV01126	AV01126-SS	402	g*u*ucugguGfaAfugUfgugac*u*a	AV01126-AS	499	u*Af*guCfacacauUfcAfccaGfa*a*c
AV01127	AV01127-SS	403	g*u*gguuuUfuUfguGfuuccug*a*a	AV01127-AS	500	u*Uf*caGfg(aUNA)cacaAfgUfaaaCfc*a*c
AV01128	AV01128-SS	404	g*g*guuuacUfuGfugUfccuga*a*a	AV01128-AS	501	u*Uf*ucAfggacacAfaGfuaaAfc*c*c
AV01129	AV01129-SS	405	c*a*aagacaGfuGfuUfcaagaa*a*a	AV01129-AS	502	u*Uf*uuCfuguaacAfcUfgucUfu*u*g
AV01130	AV01130-SS	406	g*a*agacagUfgUfuaCfagaaa*c*a	AV01130-AS	503	u*Gf*uuUfcuguaaCfaCfuguCfu*u*c
AV01131	AV01131-SS	407	g*g*acagugUfuAfaGfaaaca*c*a	AV01131-AS	504	u*Gf*ugUfuucuguAfaCfacuGfu*c*c
AV01132	AV01132-SS	408	g*u*acagaaAfcAfcuGfccaag*a*a	AV01132-AS	505	u*Uf*cuUfg(gUNA)caguGfuUfucuGfu*a*c
AV01133	AV01133-SS	409	g*a*cagaaaCfaCfugCfcaaga*g*a	AV01133-AS	506	u*Cf*ucUfu(gUNA)gcagUfgUfuucUfg*u*c
AV01134	AV01134-SS	410	c*a*aacacuGfcCfaaGfaguga*a*a	AV01134-AS	507	u*Uf*ucAfcucuugGfcAfgugUfu*u*g

AV01135	AV01135-SS	411	g*a*acacugCfcAfagAfgugaa*u*a	AV01135-AS	508	u*Af*uuCfacucuuGfgCfaguGfu*u*c
AV01136	AV01136-SS	412	g*a*cugccaAfgAfguGfaauag*g*a	AV01136-AS	509	u*Cf*cuAfuucacuCfuUfggcAfg*u*c
AV01137	AV01137-SS	413	g*a*gcagcgAfuUfucUfgggua*u*a	AV01137-AS	510	u*Af*uaCfccagaaAfuCfucuGfc*u*c
AV01138	AV01138-SS	414	c*c*agcgauUfuCfugGfguaau*c*a	AV01138-AS	511	u*Gf*aaUfaccagAfaAfucgCfu*g*g
AV01139	AV01139-SS	415	g*g*auuucuGfgGfuaUfucuu*c*a	AV01139-AS	512	u*Gf*aaAfgaaucCfcAfgaaAfu*c*c
AV01140	AV01140-SS	416	g*u*cuggguAfuUfcuUfucaag*c*a	AV01140-AS	513	u*Gf*cuUfgaaagaAfuAfcccAfg*a*c
AV01141	AV01141-SS	417	g*c*uggguaUfuCfuuUfcaagc*a*a	AV01141-AS	514	u*Uf*gcUfugaaagAfaUfaccCfa*g*c
AV01142	AV01142-SS	418	g*u*ggguauUfcUfuuCfaagca*a*a	AV01142-AS	515	u*Uf*ugCfuugaaaGfaAfuacCfc*a*c
AV01143	AV01143-SS	419	g*g*gguaauCfuUfucAfagcaa*u*a	AV01143-AS	516	u*Af*uuGfcuugaaAfgAfauaCfc*c*c
AV01144	AV01144-SS	420	c*g*uauucuUfuCfaaGfcaaug*c*a	AV01144-AS	517	u*Gf*caUfu(gUNA)cuugAfaAfgaaUfa*c*g
AV01145	AV01145-SS	421	g*u*ucuuucAfaGfcaAfugcuc*a*a	AV01145-AS	518	u*Uf*gaGfcauugCfuGfaaaGfa*a*c
AV01146	AV01146-SS	422	g*u*cuuucAfgCfaaUfgcuca*c*a	AV01146-AS	519	u*Gf*ugAfg(cUNA)auugCfuUfgaaAfg*a*c
AV01147	AV01147-SS	423	c*c*aaugcuCfaCfacCfaaaua*a*a	AV01147-AS	520	u*Uf*uaUfuuggugUfgAfgcaUfu*g*g
AV01148	AV01148-SS	424	g*a*augcucAfcAfccAfaauaa*g*a	AV01148-AS	521	u*Cf*uuAfuugguGfuGfagcAfu*u*c
AV01149	AV01149-SS	425	g*a*ugcucaCfaCfcaAfauaag*c*a	AV01149-AS	522	u*Gf*cuUfauuuggUfgUfgagCfa*u*c
AV01150	AV01150-SS	426	g*c*acaaaUfaAfgcGfcuugc*a*a	AV01150-AS	523	u*Uf*gcAfa(gUNA)cgcUfaUfuugGfu*g*c
AV01151	AV01151-SS	427	g*a*ccaaauAfaGfcgCfuugca*a*a	AV01151-AS	524	u*Uf*ugCfaagcgcUfuAfuuuGfg*u*c
AV01152	AV01152-SS	428	g*a*aaauagCfcCfuuGfcaaca*a*a	AV01152-AS	525	u*Uf*ugUfugcaagCfcCfuuaUfu*u*c
AV01153	AV01153-SS	429	g*a*auaagcGfcUfugCfaaca*a*a	AV01153-AS	526	u*Uf*uuGfuugcaaGfcGfcuuAfu*u*c
AV01154	AV01154-SS	430	c*c*uugcaaCfaAfagAfcuuu*a*a	AV01154-AS	527	u*Uf*aaAfugucuuUfgUfugcAfa*g*g
AV01155	AV01155-SS	431	g*g*caacaaAfgAfcaUfuuaug*u*a	AV01155-AS	528	u*Af*caUfaaauguCfuUfuguUfg*c*c
AV01156	AV01156-SS	432	c*c*aacaaaGfaCfauUfuaugu*g*a	AV01156-AS	529	u*Cf*acAfuaaaugUfcUfuugUfu*g*g
AV01157	AV01157-SS	433	g*a*acaaagAfcAfuUfauugug*g*a	AV01157-AS	530	u*Cf*caCfaaaaaGfuCfuuuGfu*u*c
AV01158	AV01158-SS	434	g*a*caaagaCfaUfuUfugugg*a*a	AV01158-AS	531	u*Uf*ccAfcuaaaaUfgUfcuuUfg*u*c
AV01159	AV01159-SS	435	g*a*agacauUfuAfugUfggacc*u*a	AV01159-AS	532	u*Af*ggUfc(cUNA)acauAfaAfuguCfu*u*c
AV01160	AV01160-SS	436	g*a*gacauUfaUfguGfgaccu*a*a	AV01160-AS	533	u*Uf*agGfu(cUNA)cacaUfaAfaugUfc*u*c

AV01161	AV01161-SS	437	g*g*acauuuAfuGfugGfaccua*g*a	AV01161-AS	534	u*Cf*uaGfg(uUNA)ccacAfuAfaauGfu*c*c
AV01162	AV01162-SS	438	c*a*cauuuaUfgUfggAfccuag*a*a	AV01162-AS	535	u*Uf*cuAfgguccaCfaUfaaaUfg*u*g
AV01163	AV01163-SS	439	g*a*uguggaCfcUfagAfcauga*a*a	AV01163-AS	536	u*Uf*ucAfugucuaGfgUfccaCfa*u*c
AV01164	AV01164-SS	440	g*u*agacauGfaAfggGfcauaa*a*a	AV01164-AS	537	u*Uf*uuAfugcccuUfcAfuguCfu*a*c
AV01165	AV01165-SS	441	g*a*gacaugAfaGfgGfauaaa*c*a	AV01165-AS	538	u*Gf*uuUfaugcccUfuCfaugUfc*u*c
AV01166	AV01166-SS	442	g*g*acaugaAfgGfgcAfuaaac*u*a	AV01166-AS	539	u*Af*guUfuaugccCfuUfcauGfu*c*c
AV01167	AV01167-SS	443	g*c*augaagGfgCfauAfaacua*u*a	AV01167-AS	540	u*Af*uaGfuuuauGfcCfuucAfu*g*c
AV01168	AV01168-SS	444	g*a*ugaaggGfcAfuaAfacuau*a*a	AV01168-AS	541	u*Uf*auAfguuuauGfcCfcuuCfa*u*c
AV01169	AV01169-SS	445	g*u*gaagggCfaUfaaAfcuaua*a*a	AV01169-AS	542	u*Uf*uaUfaguuaUfgCfccuUfc*a*c
AV01170	AV01170-SS	446	g*g*aagggcAfuAfaaCfuauaa*c*a	AV01170-AS	543	u*Gf*uuAfuaguuuAfuGfcccUfu*c*c
AV01171	AV01171-SS	447	c*a*agggcaUfaAfacUfuaaac*a*a	AV01171-AS	544	u*Uf*guUfauaguuUfaUfgccCfu*u*g
AV01172	AV01172-SS	448	g*a*gggcaUfaAfcuAfuuaa*c*a	AV01172-AS	545	u*Cf*ugUfuauaguUfuAfugcCfc*u*c
AV01173	AV01173-SS	449	c*g*gcuaaaAfcUfauAfacagc*u*a	AV01173-AS	546	u*Af*gcUfguuuaGfuUfauGfc*c*g
AV01174	AV01174-SS	450	c*c*auaaacUfaUfaaCfagcuc*a*a	AV01174-AS	547	u*Uf*gaGfc(uUNA)guuaUfaGfuuuAfu*g*g
AV01175	AV01175-SS	451	c*c*caagagUfgCfucAfagaau*g*a	AV01175-AS	548	u*Cf*auUfcuugagCfaCfucuUfg*g*g
AV01176	AV01176-SS	452	g*c*aagaauGfcCfaaGfaaaga*u*a	AV01176-AS	549	u*Af*ucUfuucuugGfcAfuucUfu*g*c
AV01177	AV01177-SS	453	g*a*agaugCfcAfagAfaagau*g*a	AV01177-AS	550	u*Cf*auCfuuuuuGfgCfauCfu*u*c
AV01178	AV01178-SS	454	g*c*cacugcCfaCfuUfuucac*g*a	AV01178-AS	551	u*Cf*guGfaaaaagUfgGfcagUfg*g*c
AV01179	AV01179-SS	455	g*c*acugccAfcUfuUfucacg*u*a	AV01179-AS	552	u*Af*cgUfgaaaaGfuGfgcaGfu*g*c
AV01180	AV01180-SS	456	g*a*cugccaCfuUfuUfcacgu*a*a	AV01180-AS	553	u*Uf*acGfugaaaaAfgUfggcAfg*u*c
AV01181	AV01181-SS	457	g*a*gaaucUfuUfguCfuccuu*a*a	AV01181-AS	554	u*Uf*aaGfgagacaAfaGfauUfc*u*c
AV01182	AV01182-SS	458	g*a*ucuuugUfcUfccUfuaaaa*c*a	AV01182-AS	555	u*Gf*uuUfuaaggaGfaCfaaaGfa*u*c
AV01183	AV01183-SS	459	g*u*uugucuCfcUfuaAfaacau*c*a	AV01183-AS	556	u*Gf*auGfuuuuaGfgAfgacAfa*a*c
AV01184	AV01184-SS	460	g*c*uccuuaAfaAfcaUfcugag*a*a	AV01184-AS	557	u*Uf*cuCfagauguUfuUfaagGfa*g*c
AV01185	AV01185-SS	461	g*c*cuuaaaAfcAfucUfgagag*u*a	AV01185-AS	558	u*Af*cuCfucagauGfuUfuuaAfg*g*c
AV01186	AV01186-SS	462	g*a*aacaucUfgAfgaGfuggau*u*a	AV01186-AS	559	u*Af*auCfcacucuCfaGfaugUfu*u*c

AV01187	AV01187-SS	463	g*c*acgcgauUfaAfaaAfgagca*a*a	AV01187-AS	560	u*Uf*ugCfucuuuuUfaAfugcGfu*g*c
AV01188	AV01188-SS	464	g*c*gcuuuaAfaAfagAfgcaaa*g*a	AV01188-AS	561	u*Cf*uuUfgcucuuUfuUfaauGfc*g*c
AV01189	AV01189-SS	465	g*u*aaaaagAfgCfaaAfgcucu*u*a	AV01189-AS	562	u*Af*agAfgcuuugCfuCfuuuUfu*a*c
AV01190	AV01190-SS	466	g*a*agagcaAfaGfcuCfuuuu*c*g*a	AV01190-AS	563	u*Cf*agAfaagagcUfuUfgcuCfu*u*c
AV01191	AV01191-SS	467	g*g*agcaaaGfcUfcuUfucugg*u*a	AV01191-AS	564	u*Af*ccAfgaaagaGfcUfuugCfu*c*c
AV01192	AV01192-SS	468	c*a*gcaaagCfuCfuUfcuggu*u*a	AV01192-AS	565	u*Af*acCfagaaagAfgCfuuuGfc*u*g
AV01193	AV01193-SS	469	c*c*aaagcuCfuUfucUfgguuu*c*a	AV01193-AS	566	u*Gf*aaAfccagaaAfgAfgcuUfu*g*g
AV01194	AV01194-SS	470	g*a*aagcucUfuUfcuGfguuuc*a*a	AV01194-AS	567	u*Uf*gaAfaccagaAfaGfagcUfu*u*c
AV01195	AV01195-SS	471	c*a*agaacuGfgAfuaUfuguug*c*a	AV01195-AS	568	u*Gf*caAfcaauauCfcAfguuCfu*u*g
AV01196	AV01196-SS	472	g*a*gaacugGfaUfauUfguugc*u*a	AV01196-AS	569	u*Af*gcAfacaauaUfcCfaguUfc*u*c
AV01197	AV01197-SS	473	g*u*gccagaAfaCfugUfgcacc*a*a	AV01197-AS	570	u*Uf*ggUfg(cUNA)acagUfuUfcugGfc*a*c
AV01198	AV01198-SS	474	c*c*cagaaaCfuGfugCfacc*a*u*a	AV01198-AS	571	u*Af*uuGfgugcacAfgUfuucUfg*g*g
AV01199	AV01199-SS	475	g*c*gcugccAfgUfuUfuuacc*u*a	AV01199-AS	572	u*Af*ggUfaaaaaCfuGfgcaGfc*g*c
AV01200	AV01200-SS	476	c*c*ugccagUfuUfuUfaccua*u*a	AV01200-AS	573	u*Af*uaGfguaaaaAfaCfuggCfa*g*g
AV01201	AV01201-SS	477	g*a*guguuaCfuUfaaAfgcuuu*c*a	AV01201-AS	574	u*Gf*aaAfgcuuuAfgUfaacAfc*u*c
AV01202	AV01202-SS	478	g*g*uguuacUfuAfaaGfcuuuc*u*a	AV01202-AS	575	u*Af*gaAfagcuuuAfaGfuuaCfa*c*c
AV01203	AV01203-SS	479	c*u*guuacuUfaAfagCfuuuu*c*u*a	AV01203-AS	576	u*Af*agAfaagcuUfaAfguaAfc*a*g
AV01204	AV01204-SS	480	g*u*acuuaaAfgCfuUfcuuc*a*a	AV01204-AS	577	u*Uf*ugAfagaaagCfuUfuuaGfu*a*c
AV01205	AV01205-SS	481	g*a*cuuaaaGfcUfuUfcuuc*a*a	AV01205-AS	578	u*Uf*uuGfaagaaaGfcUfuuaAfg*u*c
AV01206	AV01206-SS	482	g*g*gaucucCfaAfcuAfaaua*c*a	AV01206-AS	579	u*Gf*uaUfuuuaguUfgGfagaUfc*c*c
AV01207	AV01207-SS	483	c*g*aucuccAfaCfuaAfaauac*u*a	AV01207-AS	580	u*Af*guAfuuuagUfuGfgagAfu*c*g
AV01208	AV01208-SS	484	c*a*ucuccaAfcUfaaAfaauac*u*a	AV01208-AS	581	u*Af*agUfauuuuAfuUfggaGfa*u*g
AV01209	AV01209-SS	485	c*c*aucucuGfgAfuaCfacuu*a*a	AV01209-AS	582	u*Uf*aaUfguguauCfcAfgagAfu*g*g
AV01210	AV01210-SS	486	g*a*ucucugGfaUfacAfcauu*a*a	AV01210-AS	583	u*Uf*uaAfuguguaUfcCfagaGfa*u*c
AV01211	AV01211-SS	487	g*u*cucuggAfuAfcaCfauuaa*g*a	AV01211-AS	584	u*Cf*uuAfauguguAfuCfcagAfg*a*c
AV01212	AV01212-SS	488	g*c*ucuggaUfaCfacAfuaaag*g*a	AV01212-AS	585	u*Cf*cuUfaaugugUfaUfccaGfa*g*c

AV01213	AV01213-SS	489	g*u*guguaaAfaUfggAfuaaug*a*a	AV01213-AS	586	u*Uf*caUfuauccaUfuUfuacAfc*a*c
AV05205	AV05205-SS	1287	g*u*ucaggaUfgAfuUfuucuaa*u*a	AV05205-AS	1428	u*Af*uaagAfaaaUfcUfcUfuga*a*c
AV05206	AV05206-SS	1288	g*u*caggauGfaUfuUfucuaa*u*a	AV05206-AS	1429	u*Uf*auaaGfaaaaUfcAfuCfcug*a*c
AV05207	AV05207-SS	1289	g*a*guuucuGfgUfgAfaugugu*g*a	AV05207-AS	1430	u*Cf*acacAfuucaCfcAfgAfaac*u*c
AV05208	AV05208-SS	1290	c*g*guauucUfuUfcAfagcaau*g*a	AV05208-AS	1431	u*Cf*auugCfuugaAfaGfaAfuac*c*g
AV05209	AV05209-SS	1291	g*c*aagcaaUfgCfuCfacacca*a*a	AV05209-AS	1432	u*Uf*ugguGfugagCfaUfuGfcuu*g*c
AV05210	AV05210-SS	1292	g*a*agcaauGfcUfcAfcaccaa*a*a	AV05210-AS	1433	u*Uf*uuggUfgugaGfcAfuUfgcu*u*c
AV05211	AV05211-SS	1293	g*u*gcaacaAfaGfaCfauuau*g*a	AV05211-AS	1434	u*Cf*auaaAfugucUfuUfgUfugc*a*c
AV05212	AV05212-SS	1294	c*a*caugaaGfgGfcAfuaaacu*a*a	AV05212-AS	1435	u*Uf*aguuUfaugcCfcUfuCfaug*u*g
AV05213	AV05213-SS	1295	g*g*ggcauaAfaCfuAfuaacag*c*a	AV05213-AS	1436	u*Gf*cuguUfauagUfuUfaUfgcc*c*c
AV05214	AV05214-SS	1296	g*u*gaguguAfcCfaCfcaaaau*c*a	AV05214-AS	1437	u*Gf*auuuUfggugGfuAfcAfcuc*a*c
AV05215	AV05215-SS	1297	g*g*aguguaCfcAfcCfaaaau*c*a	AV05215-AS	1438	u*Uf*gauuUfugguGfgUfaCfacu*c*c
AV05216	AV05216-SS	1298	c*a*guuacCfaCfcAfaaauc*a*a	AV05216-AS	1439	u*Uf*ugauUfuuggUfgGfuAfcac*u*g
AV05217	AV05217-SS	1299	c*g*guagagUfcAfcCfuaagau*u*a	AV05217-AS	1440	u*Af*aucuUfagguGfaCfuCfuac*c*g
AV05218	AV05218-SS	1300	c*u*caccuaAfgAfuUfuugcgu*g*a	AV05218-AS	1441	u*Cf*acGfc(aUNA)aaaUfcUfaGfgug*a*g
AV05219	AV05219-SS	1301	g*c*accuaaGfaUfuUfugcgug*u*a	AV05219-AS	1442	u*Af*caCfc(cUNA)aaaUfcUfuAfggu*g*c
AV05220	AV05220-SS	1302	g*c*cuaagaUfuUfuGfcguguc*u*a	AV05220-AS	1443	u*Af*gaCfa(cUNA)gcaaAfaUfcUfuag*g*c
AV05221	AV05221-SS	1303	g*c*uaagauUfuUfgCfguguc*u*a	AV05221-AS	1444	u*Uf*agacAfcgcaAfaAfuCfuua*g*c
AV05222	AV05222-SS	1304	g*a*agauuuUfgCfgUfgucuac*a*a	AV05222-AS	1445	u*Uf*guagAfcacgCfaAfaAfuac*u*c
AV05223	AV05223-SS	1305	g*c*aguggcAfuUfuUfaaauc*a*a	AV05223-AS	1446	u*Uf*ugauUfuuaaAfuGfcCfacu*g*c
AV05224	AV05224-SS	1306	g*a*guggcaUfuUfuUfaaucau*a*a	AV05224-AS	1447	u*Af*uugaUfuuaaAfaUfgCfcac*u*c
AV05225	AV05225-SS	1307	g*u*uuuuuAfaAfuCfugaaau*a*a	AV05225-AS	1448	u*Uf*auuuCfagauUfgAfuUfuua*a*c
AV05226	AV05226-SS	1308	g*u*aaaucaAfuCfuGfaaaaua*a*a	AV05226-AS	1449	u*Uf*uuauUfucagAfuUfgAfuuu*a*c
AV05227	AV05227-SS	1309	g*c*acauucUfuCfuUfuggguu*u*a	AV05227-AS	1450	u*Af*acCfc(cUNA)aaagAfaAfgAfgug*g*c
AV05228	AV05228-SS	1310	g*c*aucuuuUfuUfuGfgguuc*a*a	AV05228-AS	1451	u*Uf*gaAfc(cUNA)ccaaAfgAfaAfgau*g*c
AV05229	AV05229-SS	1311	g*a*ucuuucUfuUfgGfgguuca*a*a	AV05229-AS	1452	u*Uf*ugaaCfccaAfaGfaAfga*u*c

AV05230	AV05230-SS	1312	g*u*ucuuugGfgGfuUfcaagaa*a*a	AV05230-AS	1453	u*Uf*uucuUfgaacCfcCfaAfaga*a*c
AV05231	AV05231-SS	1313	g*u*cuuuggGfgUfuCfaagaaa*u*a	AV05231-AS	1454	u*Af*uuucUfugaaCfcCfcAfaag*a*c
AV05232	AV05232-SS	1314	g*c*uuugggGfuUfcAfagaaa*u*a	AV05232-AS	1455	u*Uf*auuuCfuugaAfcCfcCfaaa*g*c
AV05233	AV05233-SS	1315	c*g*guucaGfaAfaUfaauaa*c*a	AV05233-AS	1456	u*Gf*auuaUfuauuUfcUfuGfaac*c*g
AV05234	AV05234-SS	1316	g*g*aaauaaUfaAfuCfcaugau*c*a	AV05234-AS	1457	u*Gf*aucaUfggauUfaUfuAfuuu*c*c
AV05235	AV05235-SS	1317	g*c*aguauaAfaAfuGfgcagaa*a*a	AV05235-AS	1458	u*Uf*uucuGfccauUfuUfaUfacu*g*c
AV05236	AV05236-SS	1318	g*a*guauaaAfaUfgGfcagaaa*g*a	AV05236-AS	1459	u*Cf*uuucUfgccaUfuUfuAfuac*u*c
AV05237	AV05237-SS	1319	c*g*guaugaUfaUfuGfccuugu*u*a	AV05237-AS	1460	u*Af*acaaGfgcaaUfaUfcAfuac*c*g
AV05238	AV05238-SS	1320	g*g*auauugCfcUfuGfuugaaa*c*a	AV05238-AS	1461	u*Gf*uuucAfacaaGfgCfaAfuau*c*c
AV05239	AV05239-SS	1321	c*a*auuugcCfuUfgUfugaaac*u*a	AV05239-AS	1462	u*Af*guuuCfaacaAfgGfcAfaua*u*g
AV05240	AV05240-SS	1322	g*a*uugccuUfgUfuGfaaacug*g*a	AV05240-AS	1463	u*Cf*caguUfucaaCfaAfgGfcaa*u*c
AV05241	AV05241-SS	1323	c*c*cuuguuGfaAfaCfuggaaa*c*a	AV05241-AS	1464	u*Gf*uuucCfaguUfcAfaCfaag*g*g
AV05242	AV05242-SS	1324	g*g*uugaaaCfuGfgAfaaccac*a*a	AV05242-AS	1465	u*Uf*guggUfuuccAfgUfuUfcaa*c*c
AV05243	AV05243-SS	1325	g*g*gaaaccAfcAfgUfgaauua*c*a	AV05243-AS	1466	u*Gf*uaauUfcacuGfuGfgUfuuc*c*c
AV05244	AV05244-SS	1326	g*a*accacaGfuGfaAfuuacac*a*a	AV05244-AS	1467	u*Uf*guguAfaauucAfcUfgUfggu*u*c
AV05245	AV05245-SS	1327	g*c*cacaguGfaAfuUfacacag*a*a	AV05245-AS	1468	u*Uf*cuguGfuaauUfcAfcUfgug*g*c
AV05246	AV05246-SS	1328	g*c*aaaauaCfuCfuCfcagaaa*g*a	AV05246-AS	1469	u*Cf*uuucUfggagAfgUfaUfuuu*g*c
AV05247	AV05247-SS	1329	g*c*ucuccaGfaAfaGfccaaga*u*a	AV05247-AS	1470	u*Af*ucuuGfgcuUfcUfgGfaga*g*c
AV05248	AV05248-SS	1330	g*a*agccaaGfaUfaCfccuuag*u*a	AV05248-AS	1471	u*Af*cuuaGfgguaUfcUfuGfgcu*u*c
AV05249	AV05249-SS	1331	c*a*agagauAfcAfgAfggacau*a*a	AV05249-AS	1472	u*Uf*auguCfcucuGfuAfuCfucu*u*g
AV05250	AV05250-SS	1332	c*a*gauacaGfaGfgAfcuuuu*a*a	AV05250-AS	1473	u*Uf*uuuaUfguccUfcUfgUfauc*u*g
AV05251	AV05251-SS	1333	g*a*cagaggAfcAfuAfaauaa*c*a	AV05251-AS	1474	u*Gf*uuauUfuauuGfuCfcUfcug*u*c
AV05252	AV05252-SS	1334	g*c*agaggaCfaUfaAfaauaac*c*a	AV05252-AS	1475	u*Gf*guuaUfuuuuUfgUfcCfucu*g*c
AV05253	AV05253-SS	1335	c*a*ggacauAfaAfaUfaaccac*a*a	AV05253-AS	1476	u*Af*ugggUfuauuUfuAfuGfuuc*u*g
AV05254	AV05254-SS	1336	c*a*cauaaaAfuAfaCfccauaa*g*a	AV05254-AS	1477	u*Cf*uuauGfgguuAfuUfuUfaug*u*g
AV05255	AV05255-SS	1337	g*c*auaaaaUfaAfcCfcauaag*a*a	AV05255-AS	1478	u*Uf*cuuaUfgggguUfaUfuUfuau*g*c

AV05256	AV05256-SS	1338	g*a*cccauaAfgAfuGfaucugu*g*a	AV05256-AS	1479	u*Cf*acagAfucanCfuUfaUfggg*u*c
AV05257	AV05257-SS	1339	c*g*acuggaUfuCfuGfgagaaa*a*a	AV05257-AS	1480	u*Uf*uuucUfccagAfaUfcCfagu*c*g
AV05258	AV05258-SS	1340	c*a*cuggauUfcUfgGfagaaaa*c*a	AV05258-AS	1481	u*Gf*uuuuCfuccaGfaAfuCfcag*u*g
AV05499	AV05499-SS	1341	g*u*cauucaGfaGfgAfggauga*a*a	AV05499-AS	1482	u*Uf*ucauCfcuccUfcUfgAfaug*a*c
AV05500	AV05500-SS	1342	g*a*aggucuUfuUfcAfggauga*u*a	AV05500-AS	1483	u*Af*ucauCfcugaAfaAfgAfccu*u*c
AV05501	AV05501-SS	1343	g*c*uuuucGfgAfuGfauuuu*u*a	AV05501-AS	1484	u*Af*gaaaAfucanCfcUfgAfaaa*g*c
AV05502	AV05502-SS	1344	g*g*gaugauUfuUfcUfuauauc*a*a	AV05502-AS	1485	u*Uf*gaugUfaagaAfaAfuCfauc*c*c
AV05503	AV05503-SS	1345	g*g*augguUfaCfuUfgugucc*u*a	AV05503-AS	1486	u*Af*ggAfc(aUNA)caagUfaAfaCfcau*c*c
AV05504	AV05504-SS	1346	g*g*ccaagaGfuGfaAfuaggac*a*a	AV05504-AS	1487	u*Uf*guccUfaauucAfcUfcUfugg*c*c
AV05505	AV05505-SS	1347	g*u*uucuggGfuAfuUfcuuuca*a*a	AV05505-AS	1488	u*Uf*ugaaAfgaauAfcCfcAfgaa*a*c
AV05506	AV05506-SS	1348	g*u*ucugggUfaUfuCfuuucaa*g*a	AV05506-AS	1489	u*Cf*uugaAfagaaUfaCfcCfaga*a*c
AV05507	AV05507-SS	1349	g*c*aaauaaGfcGfcUfugcaac*a*a	AV05507-AS	1490	u*Uf*guugCfaagcGfcUfuAfuuu*g*c
AV05508	AV05508-SS	1350	g*g*cuugcaAfcAfaAfgacauu*u*a	AV05508-AS	1491	u*Af*aaugUfcuuuGfuUfgCfaag*c*c
AV05509	AV05509-SS	1351	g*c*aaagacAfuUfuAfugugga*c*a	AV05509-AS	1492	u*Gf*ucCfa(cUNA)auaaAfuGfuCfuuu*g*c
AV05510	AV05510-SS	1352	g*u*auguggAfcCfuAfgacaug*a*a	AV05510-AS	1493	u*Uf*caugUfcuagGfuCfcAfcau*a*c
AV05511	AV05511-SS	1353	c*u*ugccaaGfaGfuGfcucaag*a*a	AV05511-AS	1494	u*Uf*cuugAfgcacUfcUfuGfgca*a*g
AV05512	AV05512-SS	1354	c*c*caagaaAfgAfuGfcacgga*u*a	AV05512-AS	1495	u*Af*ucCfg(uUNA)gcauCfuUfuCfuug*g*g
AV05513	AV05513-SS	1355	g*g*aaucuuUfuGfuCfuccuuu*a*a	AV05513-AS	1496	u*Uf*uaagGfagacAfaAfgAfuuu*c*c
AV05514	AV05514-SS	1356	c*a*aaucuuUfgUfcUfccuuu*a*a	AV05514-AS	1497	u*Uf*uuuaGfgagaCfaAfaGfauu*u*g
AV05515	AV05515-SS	1357	g*a*aucuuuGfuCfuCfcuuuuu*a*a	AV05515-AS	1498	u*Uf*uuuaAfggagAfcAfaAfgau*u*c
AV05516	AV05516-SS	1358	g*c*uuugucUfcCfuUfaaaaca*u*a	AV05516-AS	1499	u*Af*uguuUfuaagGfaGfaCfaaa*g*c
AV05517	AV05517-SS	1359	g*u*ugucucCfuUfaAfaacauc*u*a	AV05517-AS	1500	u*Af*gaugUfuuuuAfgGfaGfaca*a*c
AV05518	AV05518-SS	1360	g*u*gucuccUfuAfaAfacaucu*g*a	AV05518-AS	1501	u*Cf*agauGfuuuuAfaGfgAfgac*a*c
AV05519	AV05519-SS	1361	g*g*ucuccuUfaAfaAfaucug*a*a	AV05519-AS	1502	u*Uf*cagaUfguuuUfaAfgGfaga*c*c
AV05520	AV05520-SS	1362	g*u*ccuuuAfaCfaUfcugaga*g*a	AV05520-AS	1503	u*Cf*ucUfc(aUNA)gaugUfuUfuAfgg*a*c
AV05521	AV05521-SS	1363	g*u*uaaaacAfuCfuGfagagug*g*a	AV05521-AS	1504	u*Cf*caCfu(cUNA)ucagAfuGfuUfuua*a*c

AV05522	AV05522-SS	1364	g*a'gcucuuUfcUfgGfuuucag*u*a	AV05522-AS	1505	u*Af*cugaAfaccaGfaAfaGfagc*u*c
AV05523	AV05523-SS	1365	g*g*aacuggAfuAfuUfguugcu*g*a	AV05523-AS	1506	u*Cf*agCfa(aUNA)caauAfuCfcAfguu*c*c
AV05524	AV05524-SS	1366	c*a*ggaggcAfuCfuCfuggaua*c*a	AV05524-AS	1507	u*Gf*uaucCfagagAfuGfcCfucc*u*g
AV05525	AV05525-SS	1367	c*g*caucucUfgGfaUfacacau*u*a	AV05525-AS	1508	u*Af*auguGfuaucCfaGfaGfaug*c*g
AV05526	AV05526-SS	1368	c*u*uguguaAfaAfuGfgauaa*u*g*a	AV05526-AS	1509	u*Cf*auuaUfccauUfuUfaCfaca*a*g
AV05527	AV05527-SS	1369	g*g*uguaaaAfuGfgAfuaauga*g*a	AV05527-AS	1510	u*Cf*ucauUfauccAfuUfuUfaca*c*c
AV05528	AV05528-SS	1370	c*u*guaccaCfcAfaAfaucaag*c*a	AV05528-AS	1511	u*Gf*cuugAfuuuuGfgUfgGfuac*a*g
AV05529	AV05529-SS	1371	g*c*caggauCfgUfuGfgaggaa*c*a	AV05529-AS	1512	u*Gf*uuCfc(uUNA)ccaaCfgAfuCfcug*g*c
AV05530	AV05530-SS	1372	c*u*agagucAfcCfuAfagauuu*u*a	AV05530-AS	1513	u*Af*aaauCfuugGfuGfaCfucu*a*g
AV05531	AV05531-SS	1373	g*g*gcuuuUfaAfaUfcaaucu*g*a	AV05531-AS	1514	u*Cf*agauUfgauuUfaAfaAfugc*c*c
AV05532	AV05532-SS	1374	c*g*cauuuuAfaAfuCfaaucug*a*a	AV05532-AS	1515	u*Uf*cagaUfugauUfuAfaAfaug*c*g
AV05533	AV05533-SS	1375	c*c*auuuuaAfaUfcAfaucuga*a*a	AV05533-AS	1516	u*Uf*ucagAfuugaUfuUfaAfaa*u*g*g
AV05534	AV05534-SS	1376	c*g*acacauCfuUfuCfuuggg*g*a	AV05534-AS	1517	u*Cf*ccCfa(aUNA)agaaAfgAfuGfugu*c*g
AV05535	AV05535-SS	1377	g*c*uuucuuUfgGfgGfuucaag*a*a	AV05535-AS	1518	u*Uf*cuugAfaccCfaAfaGfaaa*g*c
AV05536	AV05536-SS	1378	g*u*uuggggUfuCfaAfgaaaua*a*a	AV05536-AS	1519	u*Uf*uauuUfcuugAfaCfcCfaa*a*c
AV05537	AV05537-SS	1379	c*u*ucaagaAfaUfaAfuaaucc*a*a	AV05537-AS	1520	u*Uf*ggauUfaauaUfuUfcUfuga*a*g
AV05538	AV05538-SS	1380	g*u*caagaaAfuAfaUfaaucca*u*a	AV05538-AS	1521	u*Af*uggaUfuauuAfuUfuCfuug*a*c
AV05539	AV05539-SS	1381	g*g*gguaugAfuAfuUfgccuug*u*a	AV05539-AS	1522	u*Af*caAfg(gUNA)caauAfuCfaUfacc*c*c
AV05540	AV05540-SS	1382	g*u*auugccUfuGfuUfgaaacu*g*a	AV05540-AS	1523	u*Cf*aguuUfcaacAfaGfgCfaa*u*a*c
AV05541	AV05541-SS	1383	g*c*uuguugAfaAfcUfggaac*c*a	AV05541-AS	1524	u*Gf*guUfu(cUNA)caguUfuCfaAfcaa*g*c
AV05542	AV05542-SS	1384	c*g*aaaccaCfaGfuGfaauuac*a*a	AV05542-AS	1525	u*Uf*guaaUfucacUfgUfgGfuuu*c*g
AV05543	AV05543-SS	1385	g*u*cuccagAfaAfgCfcaagau*a*a	AV05543-AS	1526	u*Uf*aucuUfggcuUfuCfuGfgag*a*c
AV05544	AV05544-SS	1386	g*u*ccagaaAfgCfcAfagauac*c*a	AV05544-AS	1527	u*Gf*guauCfuuggCfuUfuCfugg*a*c
AV05545	AV05545-SS	1387	c*a*aagccaAfgAfuAfcccuua*g*a	AV05545-AS	1528	u*Cf*uaAfg(gUNA)guauCfuUfgGfcuu*u*g
AV05546	AV05546-SS	1388	g*g*ccaagaUfaCfcCfuagug*a*a	AV05546-AS	1529	u*Uf*cacuAfagggUfaUfcUfugg*c*c
AV05547	AV05547-SS	1389	g*c*aagauaCfcCfuUfagugac*c*a	AV05547-AS	1530	u*Gf*guCfa(cUNA)uaagGfgUfaUfcuu*g*c

AV05548	AV05548-SS	1390	g*a*agauacCfcUfuAfgugacc*a*a	AV05548-AS	1531	u*Uf*ggUfc(aUNA)cuaaGfgGfuAfucu*u*c
AV05549	AV05549-SS	1391	g*g*aagaguGfcCfaGfaagaga*u*a	AV05549-AS	1532	u*Af*ucucUfucugGfcAfcUfcuu*c*c
AV05550	AV05550-SS	1392	c*u*gccagaAfgAfgAfuacaga*g*a	AV05550-AS	1533	u*Cf*ucugUfaucuCfuUfcUfggc*a*g
AV05551	AV05551-SS	1393	g*g*aagagaUfaCfaGfaggaca*u*a	AV05551-AS	1534	u*Af*ugucCfucugUfaUfcUfcuu*c*c
AV05552	AV05552-SS	1394	g*a*gagauaCfaGfaGfgacaua*a*a	AV05552-AS	1535	u*Uf*uaugUfccucUfgUfaUfcuc*u*c
AV05553	AV05553-SS	1395	g*g*auacagAfgGfaCfaaaaa*u*a	AV05553-AS	1536	u*Af*uuuuAfugucCfuCfuGfuau*c*c
AV05554	AV05554-SS	1396	c*a*uacagaGfgAfcAfuaaaau*a*a	AV05554-AS	1537	u*Uf*auuuUfauguCfcUfcUfgua*u*g
AV05555	AV05555-SS	1397	g*g*gacauaAfaAfuAfacccau*a*a	AV05555-AS	1538	u*Uf*auugGfuuuUfuUfaUfguc*c*c
AV05556	AV05556-SS	1398	g*a*aaauaaCfcCfaUfaaugu*a*a	AV05556-AS	1539	u*Uf*caucUfuaugGfgUfuAfuuu*u*c
AV05557	AV05557-SS	1399	g*a*aaauaacCfcAfuAfauga*u*a	AV05557-AS	1540	u*Af*ucauCfuuuGfgGfuUfauu*u*c
AV05558	AV05558-SS	1400	g*u*aaccaUfaAfgAfugaucu*g*a	AV05558-AS	1541	u*Cf*agauCfaucuUfaUfgGfguu*a*c
AV05559	AV05559-SS	1401	g*a*accuauAfaGfaUfgaucug*u*a	AV05559-AS	1542	u*Af*cagaUfcaucUfuAfuGfggu*u*c
AV05560	AV05560-SS	1402	g*g*uacgugGfaCfuGfgauucu*g*a	AV05560-AS	1543	u*Cf*agaaUfccagUfcCfaCfgua*c*c
AV05561	AV05561-SS	1403	c*u*ggacugGfaUfuCfuggaga*a*a	AV05561-AS	1544	u*Uf*ucucCfagaaUfcCfaGfucc*a*g
AV05562	AV05562-SS	1404	g*g*gauucuGfgAfgAfaaacuc*a*a	AV05562-AS	1545	u*Uf*gaguUfuucuCfcAfgAfauc*c*c
AV05563	AV05563-SS	1405	c*g*auucugGfaGfaAfaacuca*a*a	AV05563-AS	1546	u*Uf*ugagUfuuuUfcCfaGfaau*c*g
AV05564	AV05564-SS	1406	c*a*uucuggAfgAfaAfacucua*g*a	AV05564-AS	1547	u*Cf*uugaGfuuuCfuCfcAfgaa*u*g
AV05565	AV05565-SS	1407	g*g*caugcuUfcCfuCfcacagu*a*a	AV05565-AS	1548	u*Uf*acugUfggagGfaAfgCfaug*c*c
AV05566	AV05566-SS	1408	g*g*cuagaaGfaAfaAfaaacu*g*a	AV05566-AS	1549	u*Cf*aguuUfguuUfcUfuCfuag*c*c
AV05567	AV05567-SS	1409	c*c*uagaagAfaAfaCfaaacug*u*a	AV05567-AS	1550	u*Af*caguUfuguUfuCfuUfcua*g*g
AV05568	AV05568-SS	1410	g*u*agaagaAfaAfaAfaacugu*c*a	AV05568-AS	1551	u*Gf*acagUfuuguUfuUfcUfcu*a*c
AV05569	AV05569-SS	1411	g*a*gaagaaAfaCfaAfacuguc*a*a	AV05569-AS	1552	u*Uf*gacaGfuuuUfuUfuCfuuc*u*c
AV05570	AV05570-SS	1412	c*a*agaaaaCfaAfaCfugucac*a*a	AV05570-AS	1553	u*Uf*gugaCfaguUfgUfuUfcu*u*g
AV06227	AV06227-SS	1413	a*a*augcuAfgAfaGfaaaaca*a*a	AV06227-AS	1554	u*Uf*uguuUfucuCfuAfgCfauu*u*u
AV06228	AV06228-SS	1414	a*a*augcuaGfaAfgAfaaaca*a*a	AV06228-AS	1555	u*Uf*uuuuUfuucuUfcUfaGfcau*u*u
AV06229	AV06229-SS	1415	a*a*ugcuagAfaGfaAfaacaaa*c*a	AV06229-AS	1556	u*Gf*uuugUfuuuUfuCfuAfgca*u*u

AV06230	AV06230-SS	1416	a*u*gcuaagAfgAfaAfacaac*u*a	AV06230-AS	1557	u*Af*guuuGfuuuuUfcUfcUfagc*a*u
AV06231	AV06231-SS	1417	u*g*cuagaaGfaAfaAfcaaacu*g*a	AV06231-AS	1558	u*Cf*aguuUfguuuUfcUfuCfuag*c*a
AV06232	AV06232-SS	1418	g*c*uagaagAfaAfaCfaaacug*u*a	AV06232-AS	1559	u*Af*caguUfuguuUfuCfuUfcua*g*c
AV06233	AV06233-SS	1419	c*u*agaagaAfaAfcAfaacugu*c*a	AV06233-AS	1560	u*Gf*acagUfuuguUfuUfcUfucu*a*g
AV06234	AV06234-SS	1420	u*a*gaagaaAfaCfaAfacuguc*a*a	AV06234-AS	1561	u*Uf*gacaGfuugUfuUfuCfuuc*u*a
AV06235	AV06235-SS	1421	a*g*aagaaaAfcAfaAfcuguca*c*a	AV06235-AS	1562	u*Gf*ugacAfguuuGfuUfuUfcuu*c*u
AV06236	AV06236-SS	1422	g*a*agaaaaCfaAfaCfugucac*a*a	AV06236-AS	1563	u*Uf*gugaCfaguUfgUfuUfucu*u*c
AV06237	AV06237-SS	1423	a*a*gaaacAfaAfcUfgucaca*a*a	AV06237-AS	1564	u*Uf*ugugAfcaguUfuGfuUfuuc*u*u
AV06238	AV06238-SS	1424	a*g*aaaacaAfaCfuGfucacaa*g*a	AV06238-AS	1565	u*Cf*uuguGfacagUfuUfgUfuuu*c*u
AV06239	AV06239-SS	1425	g*a*aaacaaAfcUfgUfcacaag*u*a	AV06239-AS	1566	u*Af*cuugUfgacaGfuUfuGfuuu*u*c
AV06240	AV06240-SS	1426	a*a*aacaaaCfuGfuCfacaagu*u*a	AV06240-AS	1567	u*Af*acuuGfugacAfgUfuUfguu*u*u
AV06241	AV06241-SS	1427	a*a*acaaacUfgUfcAfaagu*u*a	AV06241-AS	1568	u*Cf*aacuUfgugaCfaGfuUfugu*u*u

La Tabla 3 muestra determinadas secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de FXI modificado químicamente de la invención. En algunas realizaciones de métodos de la invención, Los agentes de ARNi mostrados en la Tabla 3 se administran a una célula y/o sujeto. En algunas realizaciones de métodos de la invención, un agente de ARNi con una secuencia polinucleotídica mostrada en la Tabla 3 se administra a un sujeto. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende un dúplex identificado en una fila de la Tabla 3, columna uno, e incluye las modificaciones de secuencia y/o compuesto de suministro mostrados en las secuencias de cadena sentido y antisentido en la misma fila de la Tabla 3, columnas cuatro y siete, respectivamente. Las secuencias se usaron en determinados

estudios de pruebas *in vivo* descritos en otro lugar del presente documento. En algunas realizaciones de métodos de la invención, una secuencia mostrada en la Tabla 3 puede unirse a (también denominado en el presente documento "conjugarse con") un compuesto para el suministro, del que un ejemplo no limitante es un compuesto que contiene GalNAc, con un compuesto de suministro identificado en la Tabla 3 como "GLX-n" en las cadenas sentido de la columna cuatro. Como se usa en el presente documento, "GLX-n" se usa para representar un compuesto de suministro "GLS-n*" o uno "GLO-n" ("X" puede ser "S" u "O") y GLX-0 puede ser cualquiera de los compuestos de suministro "GLS-n*" y "GLO-n" que pueden unirse al extremo 3' del oligonucleótido durante la síntesis. Como se usa en el presente documento y se muestra en la Tabla 3, "GLX-n" se usa para indicar que el compuesto unido que contiene GalNAc es uno cualquiera de los compuestos GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16. La estructura de cada uno de ellos se proporciona en otra parte del presente documento. Un experto en la materia será capaz de preparar y usar un compuesto de ARNbc de la invención en el que el compuesto de suministro unido es uno de GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16. La columna uno de la Tabla 3 proporciona un Dúplex AD N.º asignado al dúplex de las secuencias sentido

y antisentido en esa fila de la tabla. Por ejemplo, el Dúplex AD N.º AD00764 es el dúplex de la cadena sentido SEQ ID NO: 587 y la cadena antisentido SEQ ID NO: 651. Cada línea de la Tabla 3 proporciona una cadena sentido y una cadena antisentido, y desvela el dúplex de las cadenas sentido y antisentido mostradas. La "Cadena sentido SS N.º" en la columna dos de la Tabla 3 es el identificador asignado para la Secuencia sentido (incluyendo modificaciones) que se muestra en la columna 4 de la misma fila. La "Cadena antisentido AS N.º" de la columna 5 de la Tabla 3 es el identificador asignado a la Secuencia antisentido (incluyendo modificaciones) que se muestra en la columna siete. Un identificador para determinados compuestos "GLO-n" o "GLS-n*" que contienen GalNAc unido se muestra como GLS-5*, GLS-15* o GLX-0, y se entenderá que otro de los compuestos "GLO-n" o "GLS-n*" puede sustituirse por el compuesto mostrado como GLO-0, incluido el compuesto resultante en una realización de un método y/o una composición de la invención.

La Tabla 3 proporciona secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de FXI modificadas químicamente. Todas las secuencias se muestran de 5' a 3'. Las secuencias se usaron en determinados estudios de pruebas *in vivo* descritos en otro lugar del presente documento. Una molécula de suministro utilizada en los estudios *in vivo* se indica como "GLO-n" o "GLS-n*" en el extremo 3' o 5' de cada cadena sentido.

Dúplex AD N.º	Cadena sentido SS N.º	SEQ ID NO	Cadena sentido	Cadena antisentido AS N.º	SEQ ID NO	Cadena antisentido
AD00764	AD00764-SS	587	(GLS-15*)(invab*)gcaaggucUfuUfucAfggauga*a*(invab)	AD00764-AS	651	u*Uf*caUfccugaaAfaGfaccUfu*g*c
AD00765	AD00765-SS	588	(GLS-15*)(invab*)gaggauaUfuUfucUfuauauc*a*(invab)	AD00765-AS	652	u*Gf*auAfuaagaaAfaUfcauCfc*u*c
AD00766	AD00766-SS	589	(GLS-15*)(invab*)ggguuuacUfuGfugUfccugaa*a*(invab)	AD00766-AS	653	u*Uf*ucAfggacacAfaGfuaaAfc*c*c
AD00767	AD00767-SS	590	(GLS-15*)(invab*)caaagacaGfuGfuUfcaagaa*a*(invab)	AD00767-AS	654	u*Uf*uuCfuguaacAfcUfgucUfu*u*g
AD00768	AD00768-SS	591	(GLS-15*)(invab*)gcuggguaUfuCfuUfcaagca*a*(invab)	AD00768-AS	655	u*Uf*gcUfugaaagAfaUfaccCfa*g*c
AD00769	AD00769-SS	592	(GLS-15*)(invab*)gaauaagcGfcUfugCfaacaaa*a*(invab)	AD00769-AS	656	u*Uf*uuGfuugcaaGfcGfcuuAfu*u*c
AD00770	AD00770-SS	593	(GLS-15*)(invab*)gacaaagaCfaUfuUfugugga*a*(invab)	AD00770-AS	657	u*Uf*ccAfcauaaaUfgUfcuuUfg*u*c
AD00771	AD00771-SS	594	(GLS-15*)(invab*)gaagacauUfuAfugUfggaccu*a*(invab)	AD00771-AS	658	u*Af*ggUfc(cUNA)acauAfaAfuguCfu*u*c
AD00772	AD00772-SS	595	(GLS-15*)(invab*)gaugaaggGfcAfuaAfacuaua*a*(invab)	AD00772-AS	659	u*Uf*auAfguuuauGfcCfcuuCfa*u*c
AD00773	AD00773-SS	596	(GLS-15*)(invab*)gacugccaCfuUfuUfcacgua*a*(invab)	AD00773-AS	660	u*Uf*acGfugaaaaAfgUfggcAfg*u*c
AD00774	AD00774-SS	597	(GLS-15*)(invab*)gccuuaaaAfcAfucUfgagagu*a*(invab)	AD00774-AS	661	u*Af*cuCfucagauGfuUfuuaAfg*g*c
AD00775	AD00775-SS	598	(GLS-15*)(invab*)ccaaagcuCfuUfucUfgguuuc*a*(invab)	AD00775-AS	662	u*Gf*aaAfccagaaAfgAfgcuUfu*g*g
AD00776	AD00776-SS	599	(GLS-15*)(invab*)guacuuaaAfgCfuUfcuucaa*a*(invab)	AD00776-AS	663	u*Uf*ugAfagaaagCfuUfuuaGfu*a*c

AD00988	AD00988-SS	600	(GLS-15*)(invab*)gaggaugaUfuUfuCfuuauc*a*(invab)	AD00988-AS	664	u*Gf*auauAfagaaAfaUfcAfucc*u*c
AD00989	AD00989-SS	601	(GLS-15*)(invab*)cgaugauuUfuCfuUfauauca*a*(invab)	AD00989-AS	665	u*Uf*ugauAfuaagAfaAfaUfcu*c*g
AD00990	AD00990-SS	602	(GLS-15*)(invab*)gcuucaguUfuCfuGfgugaug*a*(invab)	AD00990-AS	666	u*Cf*auucAfccagAfaAfcUfgaa*g*c
AD00991	AD00991-SS	603	(GLS-15*)(invab*)guucugguGfaAfuGfugugacu*a*(invab)	AD00991-AS	667	u*Af*gucaCfacuUfcAfcCfaga*a*c
AD00992	AD00992-SS	604	(GLS-15*)(invab*)gugguuuUfuUfgUfguccuga*a*(invab)	AD00992-AS	668	u*Uf*caGfg(aUNA)cacaAfgUfaAfacc*a*c
AD00993	AD00993-SS	605	(GLS-15*)(invab*)gaagacagUfgUfuAfcagaaac*a*(invab)	AD00993-AS	669	u*Gf*uuucUfguaaCfaCfuGfucu*u*c
AD00994	AD00994-SS	606	(GLS-15*)(invab*)ggacagugUfuAfcAfgaaacac*a*(invab)	AD00994-AS	670	u*Gf*uguuUfcuguAfaCfaCfugu*c*c
AD00995	AD00995-SS	607	(GLS-15*)(invab*)caaacacuGfcCfaAfgagugaa*a*(invab)	AD00995-AS	671	u*Uf*ucacUfcuugGfcAfgUfguu*u*g
AD00996	AD00996-SS	608	(GLS-15*)(invab*)gagcagcgAfuUfuCfuggguau*a*(invab)	AD00996-AS	672	u*Af*uaccCfagaaAfuCfcCfugc*u*c
AD00997	AD00997-SS	609	(GLS-15*)(invab*)ccagcgauUfuCfuGfgguauuc*a*(invab)	AD00997-AS	673	u*Gf*aaucCfccagAfaAfuCfugu*g*g
AD00998	AD00998-SS	610	(GLS-15*)(invab*)gacugccaCfuUfuUfucacgua*a*(invab)	AD00998-AS	674	u*Uf*acguGfaaaaAfgUfgGfcag*u*c
AD00999	AD00999-SS	611	(GLS-15*)(invab*)gcuggguaUfuCfuUfucaagca*a*(invab)	AD00999-AS	675	u*Uf*gcuuGfaaagAfaUfaCfcca*g*c
AD01000	AD01000-SS	612	(GLS-15*)(invab*)gggguaauCfuUfuCfaagcau*a*(invab)	AD01000-AS	676	u*Af*uugcUfugaaAfgAfaUfacc*c*c
AD01001	AD01001-SS	613	(GLS-15*)(invab*)gucuuuAfgCfaAfgucucac*a*(invab)	AD01001-AS	677	u*Gf*ugAfg(cUNA)auugCfuUfgAfaag*a*c
AD01002	AD01002-SS	614	(GLS-15*)(invab*)gaaauaagCfcCfuUfgcaaca*a*(invab)	AD01002-AS	678	u*Uf*uguuGfcaagCfcCfuUfauu*u*c

AD01003	AD01003-SS	615	(GLS-15*)(invab*)ccuugcaaCfaAfaGfacauuuu*a*(invab)	AD01003-AS	679	u*Uf*aaauGfucuuUfgUfuGfcaa*g*g
AD01004	AD01004-SS	616	(GLS-15*)(invab*)gaacaaagAfcAfuUfuaugugg*a*(invab)	AD01004-AS	680	u*Cf*cacaUfaaaUGfuCfuUfugu*u*c
AD01005	AD01005-SS	617	(GLS-15*)(invab*)ggacauuuAfuGfuGfgaccuag*a*(invab)	AD01005-AS	681	u*Cf*uaGfg(uUNA)ccacAfuAfaAfugu*c*c
AD01006	AD01006-SS	618	(GLS-15*)(invab*)gauguggaCfcUfaGfacaugaa*a*(invab)	AD01006-AS	682	u*Uf*ucauGfucuaGfgUfcCfaca*u*c
AD01007	AD01007-SS	619	(GLS-15*)(invab*)ggacaugaAfgGfgCfaaaacu*a*(invab)	AD01007-AS	683	u*Af*guuuAfugccCfuUfcAfugu*c*c
AD01008	AD01008-SS	620	(GLS-15*)(invab*)gcaugaagGfgCfaUfaaacuau*a*(invab)	AD01008-AS	684	u*Af*uaguUfuaugCfcCfuUfcuau*g*c
AD01009	AD01009-SS	621	(GLS-15*)(invab*)caagggcaUfaAfaCfuuaaca*a*(invab)	AD01009-AS	685	u*Uf*guuaUfaguUfaUfgCfccu*u*g
AD01010	AD01010-SS	622	(GLS-15*)(invab*)ccaagagUfgCfuCfaagaug*a*(invab)	AD01010-AS	686	u*Cf*auucUfugagCfaCfuCfuug*g*g
AD01011	AD01011-SS	623	(GLS-15*)(invab*)gagaaaucUfuUfgUfcuccuua*a*(invab)	AD01011-AS	687	u*Uf*aaggAfgacaAfaGfaUfuuc*u*c
AD01012	AD01012-SS	624	(GLS-15*)(invab*)guuugucuCfcUfuAfaaacuac*a*(invab)	AD01012-AS	688	u*Gf*auguUfuuaaGfgAfgAfcaa*a*c
AD01013	AD01013-SS	625	(GLS-15*)(invab*)guaaaaagAfgCfaAfgacucuu*a*(invab)	AD01013-AS	689	u*Af*agagCfuugCfuCfuUfuuu*a*c
AD01014	AD01014-SS	626	(GLS-15*)(invab*)caagaacuGfgAfuAfuuguugc*a*(invab)	AD01014-AS	690	u*Gf*caacAfauauCfcAfgUfucu*u*g
AD01015	AD01015-SS	627	(GLS-15*)(invab*)ccugccagUfuUfuUfuaccuau*a*(invab)	AD01015-AS	691	u*Af*uaggUfaaaaAfaCfuGfgca*g*g
AD01016	AD01016-SS	628	(GLS-15*)(invab*)gaguguuaCfuUfaAfgacuuuc*a*(invab)	AD01016-AS	692	u*Gf*aaagCfuuaAfgUfaAfcac*u*c
AD01017	AD01017-SS	629	(GLS-15*)(invab*)cuguuacuUfaAfaGfcuuucuu*a*(invab)	AD01017-AS	693	u*Af*agaaAfgcuUfaAfgUfaac*a*g

AD01018	AD01018-SS	630	(GLS-15*)(invab*)guacuuuaAfgCfuUfucucaa*a*(invab)	AD01018-AS	694	u*Uf*ugaaGfaaagCfuUfuAfagu*a*c
AD01019	AD01019-SS	631	(GLS-15*)(invab*)gacuuaaaGfcUfuUfcuucaaa*a*(invab)	AD01019-AS	695	u*Uf*uugaAfgaaaGfcUfuUfaag*u*c
AD01020	AD01020-SS	632	(GLS-15*)(invab*)ccaucucuGfgAfuAfcacauua*a*(invab)	AD01020-AS	696	u*Uf*aaugUfguauCfcAfgAfgau*g*g
AD01477	AD01477-SS	633	(GLS-15*)(imann*)gucaguuuCfuGfgUfgaaugug*a*(imann)	AD01477-AS	697	u*Cf*acauUfcaccAfgAfaAfcug*a*c
AD01478	AD01478-SS	634	(GLS-15*)(imann*)gucuggguAfuUfcUfuucaagc*a*(imann)	AD01478-AS	698	u*Gf*cuugAfaagaAfuAfcCfcag*a*c
AD01479	AD01479-SS	635	(GLS-15*)(imann*)guucuuucAfaGfcAfaugcuca*a*(imann)	AD01479-AS	699	u*Uf*gagcAfuugcUfuGfaAfaga*a*c
AD01480	AD01480-SS	636	(GLS-15*)(imann*)ccaaugcuCfaCfaCfaaauaa*a*(imann)	AD01480-AS	700	u*Uf*uauuUfggugUfgAfgCfauu*g*g
AD01481	AD01481-SS	637	(GLS-15*)(imann*)gaaugcucAfcAfcCfaaauaag*a*(imann)	AD01481-AS	701	u*Cf*uuauUfugguGfuGfaGfcuau*u*c
AD01482	AD01482-SS	638	(GLS-15*)(imann*)gaugcucaCfaCfcAfaauaagc*a*(imann)	AD01482-AS	702	u*Gf*cuuaUfuuggUfgUfgAfgca*u*c
AD01483	AD01483-SS	639	(GLS-15*)(imann*)gcacaaaUfaAfgCfgcuugca*a*(imann)	AD01483-AS	703	u*Uf*gcAfa(gUNA)cgcuUfaUfuUfggu*g*c
AD01484	AD01484-SS	640	(GLS-15*)(imann*)gaccaauAfaGfcGfcuugcaa*a*(imann)	AD01484-AS	704	u*Uf*ugcaAfgcgcUfuAfuUfugg*u*c
AD01485	AD01485-SS	641	(GLS-15*)(imann*)gccacugcCfaCfuUfuucacg*a*(imann)	AD01485-AS	705	u*Cf*gugaAfaaagUfgGfcAfgug*g*c
AD01486	AD01486-SS	642	(GLS-15*)(imann*)gcacugccAfcUfuUfuucacgu*a*(imann)	AD01486-AS	706	u*Af*cgugAfaaaaGfuGfgCfagu*g*c
AD01487	AD01487-SS	643	(GLS-15*)(imann*)gguguuacUfuAfaAfgcuuucu*a*(imann)	AD01487-AS	707	u*Af*gaaaGfcuuuAfaGfuAfaca*c*c
AD00990-1	AD00990-SS	644	(GLS-15*)(imann*)gcuucaguUfuCfuGfgugaaug*a*(imann)	AD00990-AS	708	u*Cf*auucAfccagAfaAfcUfgaa*g*c

AD00991-1	AD00991-SS	645	(GLS-15*)(imann*)guucugguGfAfufugugacu*a*(imann)	AD00991-AS	709	u*Af*gucaCfacauUfcAfcCfaga*a*c
AD00997-1	AD00997-SS	646	(GLS-15*)(imann*)ccagcgauUfuCfuGfgguauuc*a*(imann)	AD00997-AS	710	u*Gf*aauaCfccagAfaAfufgcu*g*g
AD00998-1	AD00998-SS	647	(GLS-15*)(imann*)gacugccaCfuUfuUfucacgua*a*(imann)	AD00998-AS	711	u*Uf*acguGfaaaaAfgUfgGfcag*u*c
AD00999-1	AD00999-SS	648	(GLS-15*)(imann*)gcuggguaUfuCfuUfucaagca*a*(imann)	AD00999-AS	712	u*Uf*gcuuGfaaagAfaUfaCfcca*g*c
AD01002-1	AD01002-SS	649	(GLS-15*)(imann*)gaaauaagCfgCfuUfgcaaca*a*(imann)	AD01002-AS	713	u*Uf*uguuGfcaagCfgCfuUfauu*u*c
AD01016-1	AD01016-SS	650	(GLS-15*)(imann*)gaguguuaCfuUfaAfagcuuuc*a*(imann)	AD01016-AS	714	u*Gf*aaagCfuuuAfgUfaAfcac*u*c
AD02349	AD02349-SS	1731	(GLS-15*)(invab*)guucaggaUfgAfufuucuuau*a*(invab)	AD02349-AS	1648	u*Af*uaagAfaaaUfcUfcCfuga*a*c
AD02350	AD02350-SS	1732	(GLS-15*)(invab*)gucaggauGfaUfuUfucuuaua*a*(invab)	AD02350-AS	1649	u*Uf*auaaGfaaaaUfcAfufcug*a*c
AD02351	AD02351-SS	1569	(GLS-15*)(invab*)gaguuuuGfgUfgAfaugugug*a*(invab)	AD02351-AS	1650	u*Cf*acacAfuucaCfcAfgAfaac*u*c
AD02352	AD02352-SS	1570	(GLS-15*)(invab*)gcaagcaaUfgCfuCfacaccaa*a*(invab)	AD02352-AS	1651	u*Uf*ugguGfugagCfaUfuGfcuu*g*c
AD02353	AD02353-SS	1571	(GLS-15*)(invab*)gaagcaauGfcUfcAfcaccaa*a*(invab)	AD02353-AS	1652	u*Uf*uuggUfgugaGfcAfufgcu*u*c
AD02354	AD02354-SS	1572	(GLS-15*)(invab*)cacaugaaGfgGfcAfuaaacua*a*(invab)	AD02354-AS	1653	u*Uf*aguuUfaugcCfcUfuCfaug*u*g
AD02355	AD02355-SS	1573	(GLS-15*)(invab*)ggggcauaAfaCfuAfuaacagc*a*(invab)	AD02355-AS	1654	u*Gf*cuguUfauagUfuUfaUfgcc*c*c
AD02356	AD02356-SS	1574	(GLS-15*)(invab*)cgguagagUfcAfcCfuaagauu*a*(invab)	AD02356-AS	1655	u*Af*aucuUfagguGfaCfuCfuac*c*g
AD02357	AD02357-SS	1575	(GLS-15*)(invab*)gaagauuuUfgCfgUfgucuaca*a*(invab)	AD02357-AS	1656	u*Uf*guagAfcacgCfaAfaAfucu*u*c

AD02358	AD02358-SS	1576	(GLS-15*)(invab*)gcaguggcAfuUfuUfaaaucaa*a*(invab)	AD02358-AS	1657	u*Uf*ugauUfuaaaAfuGfcCfacu*g*c
AD02359	AD02359-SS	1577	(GLS-15*)(invab*)gaguggcaUfuUfuAfaaucaau*a*(invab)	AD02359-AS	1658	u*Af*uugaUfuuaaAfaUfgCfcac*u*c
AD02360	AD02360-SS	1578	(GLS-15*)(invab*)guaaaucaAfuCfuGfaaaucuu*a*(invab)	AD02360-AS	1659	u*Uf*uuauUfucagAfuUfgAfuuu*a*c
AD02361	AD02361-SS	1579	(GLS-15*)(invab*)gucuuuggGfgUfuCfaagaaau*a*(invab)	AD02361-AS	1660	u*Af*uuucUfugaaCfcCfcAfaag*a*c
AD02362	AD02362-SS	1580	(GLS-15*)(invab*)cgguucaGfaAfaUfaauauc*a*(invab)	AD02362-AS	1661	u*Gf*auuaUfuauuUfcUfuGfaac*c*g
AD02363	AD02363-SS	1581	(GLS-15*)(invab*)gcaguauaAfaAfuGfgcagaaa*a*(invab)	AD02363-AS	1662	u*Uf*uucuGfccauUfuUfaUfacu*g*c
AD02364	AD02364-SS	1582	(GLS-15*)(invab*)gaaccacaGfuGfaAfuacaca*a*(invab)	AD02364-AS	1663	u*Uf*guguAfaaucAfcUfgUfggu*u*c
AD02365	AD02365-SS	1583	(GLS-15*)(invab*)gccacaguGfaAfuUfacacaga*a*(invab)	AD02365-AS	1664	u*Uf*cuguGfuaauUfcAfcUfgug*g*c
AD02366	AD02366-SS	1584	(GLS-15*)(invab*)caggacauAfaAfaUfaaccuau*a*(invab)	AD02366-AS	1665	u*Af*ugggUfuauuUfuAfuGfucc*u*g
AD02369	AD02369-SS	1585	(GLS-15*)(invab*)gaaggucuUfuUfcAfggaugau*a*(invab)	AD02369-AS	1666	u*Af*ucauCfcugaAfaAfgAfccu*u*c
AD02370	AD02370-SS	1586	(GLS-15*)(invab*)gcuuuucaGfgAfuGfauuuucu*a*(invab)	AD02370-AS	1667	u*Af*gaaaAfucanCfcUfgAfaaa*g*c
AD02371	AD02371-SS	1587	(GLS-15*)(invab*)gggaugauUfuUfcUfuauauca*a*(invab)	AD02371-AS	1668	u*Uf*gauaUfaagaAfaAfuCfauc*c*c
AD02372	AD02372-SS	1588	(GLS-15*)(invab*)ggauuguuUfaCfuUfguguccu*a*(invab)	AD02372-AS	1669	u*Af*ggAfc(aUNA)caagUfaAfaCfcau*c*c
AD02373	AD02373-SS	1589	(GLS-15*)(invab*)gacugccaAfgAfgUfgaauagg*a*(invab)	AD02373-AS	1670	u*Cf*cuauUfcacuCfuUfgGfcag*u*c
AD02374	AD02374-SS	1590	(GLS-15*)(invab*)ggccaagaGfuGfaAfuaggaca*a*(invab)	AD02374-AS	1671	u*Uf*guccUfauucAfcUfcUfgg*c*c

AD02375	AD02375-SS	1591	(GLS-15*)(invab*)ggauuucuGfgGfuAfuuccuuc*a*(invab)	AD02375-AS	1672	u*Gf*aaagAfauacCfcAfgAfaa*c*c
AD02376	AD02376-SS	1592	(GLS-15*)(invab*)guuucuggGfuAfuUfcuucaa*a*(invab)	AD02376-AS	1673	u*Uf*ugaaAfgaauAfcCfcAfgaa*a*c
AD02377	AD02377-SS	1593	(GLS-15*)(invab*)guucugggUfaUfuCfuucaag*a*(invab)	AD02377-AS	1674	u*Cf*uugaAfagaaUfaCfcCfaga*a*c
AD02378	AD02378-SS	1594	(GLS-15*)(invab*)cgauuucuUfuCfaAfgcaaugc*a*(invab)	AD02378-AS	1675	u*Gf*caUfu(gUNA)cuugAfaAfgAfaa*c*g
AD02379	AD02379-SS	1595	(GLS-15*)(invab*)gcaaauaaGfcGfcUfugcaaca*a*(invab)	AD02379-AS	1676	u*Uf*guugCfaagcGfcUfuAfuuu*g*c
AD02380	AD02380-SS	1596	(GLS-15*)(invab*)ggcuugcaAfcAfaAfgacauuu*a*(invab)	AD02380-AS	1677	u*Af*aaugUfcuuuGfuUfgCfaag*c*c
AD02381	AD02381-SS	1597	(GLS-15*)(invab*)gcaaagacAfuUfuAfuuggac*a*(invab)	AD02381-AS	1678	u*Gf*ucCfa(cUNA)auaaAfuGfuCfuuu*g*c
AD02382	AD02382-SS	1598	(GLS-15*)(invab*)guauguggAfcCfuAfgacauga*a*(invab)	AD02382-AS	1679	u*Uf*caugUfcuagGfuCfcAfcau*a*c
AD02383	AD02383-SS	1599	(GLS-15*)(invab*)cuugccaaGfaGfuGfcucaaga*a*(invab)	AD02383-AS	1680	u*Uf*cuugAfgcacUfcUfuGfgca*a*g
AD02384	AD02384-SS	1600	(GLS-15*)(invab*)cccaagaaAfgAfuGfcacggau*a*(invab)	AD02384-AS	1681	u*Af*ucCfg(uUNA)gcauCfuUfuCfuug*g*g
AD02385	AD02385-SS	1601	(GLS-15*)(invab*)ggaaaucuUfuGfuCfuccuuaa*a*(invab)	AD02385-AS	1682	u*Uf*uaagGfagacAfaAfgAfuuu*c*c
AD02386	AD02386-SS	1602	(GLS-15*)(invab*)cagcaaagCfuCfuUfucugguu*a*(invab)	AD02386-AS	1683	u*Af*accaGfaagAfgCfuUfugc*u*g
AD02387	AD02387-SS	1603	(GLS-15*)(invab*)cgauuccAfaCfuAfaauacu*a*(invab)	AD02387-AS	1684	u*Af*guauUfuuagUfuGfgAfgau*c*g
AD02388	AD02388-SS	1604	(GLS-15*)(invab*)cuuguguaAfaAfuGfgauaaug*a*(invab)	AD02388-AS	1685	u*Cf*auuaUfccauUfuUfaCfaca*a*g
AD02389	AD02389-SS	1605	(GLS-15*)(invab*)cucaccuaAfgAfuUfuugcgug*a*(invab)	AD02389-AS	1686	u*Cf*acGfc(aUNA)aaauCfuUfaGfgug*a*g

AD02390	AD02390-SS	1606	(GLS-15*)(invab*)gcaccuaaGfaUfuUfugcgugu*a*(invab)	AD02390-AS	1687	u*Af*caCfg(cUNA)aaaaUfcUfuAfggu*g*c
AD02391	AD02391-SS	1607	(GLS-15*)(invab*)gccuaagaUfuUfuGfcgugucu*a*(invab)	AD02391-AS	1688	u*Af*gaCfa(cUNA)gcaaAfaUfcUfuag*g*c
AD02392	AD02392-SS	1608	(GLS-15*)(invab*)cgcauuuuAfaAfuCfaaucuga*a*(invab)	AD02392-AS	1689	u*Uf*cagaUfugauUfuAfaAfaug*c*g
AD02393	AD02393-SS	1609	(GLS-15*)(invab*)gcacaucuUfuCfuUfugggguu*a*(invab)	AD02393-AS	1690	u*Af*acCfc(cUNA)aaagAfaAfgAfugu*g*c
AD02394	AD02394-SS	1610	(GLS-15*)(invab*)gcaucuuuUfuUfuGfgggguuca*a*(invab)	AD02394-AS	1691	u*Uf*gaAfc(cUNA)ccaaAfgAfaAfgau*g*c
AD02395	AD02395-SS	1611	(GLS-15*)(invab*)guucuuugGfgGfuUfcaagaaa*a*(invab)	AD02395-AS	1692	u*Uf*uucuUfgaacCfcCfaAfaga*a*c
AD02396	AD02396-SS	1612	(GLS-15*)(invab*)gaguauaaAfaUfgGfcagaaag*a*(invab)	AD02396-AS	1693	u*Cf*uuucUfgccaUfuUfuAfuac*u*c
AD02397	AD02397-SS	1613	(GLS-15*)(invab*)cgguaugaUfaUfuGfccuuguu*a*(invab)	AD02397-AS	1694	u*Af*acaaGfgcaaUfaUfcAfuac*c*g
AD02398	AD02398-SS	1614	(GLS-15*)(invab*)ggauauugCfcUfuGfuugaaac*a*(invab)	AD02398-AS	1695	u*Gf*uuucAfacaaGfgCfaAfuau*c*c
AD02399	AD02399-SS	1615	(GLS-15*)(invab*)cgaaaccaCfaGfuGfaauuaca*a*(invab)	AD02399-AS	1696	u*Uf*guaaUfucacUfgUfgGfuuu*c*g
AD02400	AD02400-SS	1616	(GLS-15*)(invab*)gcaaaauaCfuCfuCfcagaaag*a*(invab)	AD02400-AS	1697	u*Cf*uuucUfggagAfgUfaUfuuu*g*c
AD02401	AD02401-SS	1617	(GLS-15*)(invab*)caaagccaAfgAfuAfccuuag*a*(invab)	AD02401-AS	1698	u*Cf*uaAfg(gUNA)guauCfuUfgGfcuu*u*g
AD02402	AD02402-SS	1618	(GLS-15*)(invab*)gacagaggAfcAfuAfaaaauaac*a*(invab)	AD02402-AS	1699	u*Gf*uuauUfuauGfuCfcUfcug*u*c
AD02403	AD02403-SS	1619	(GLS-15*)(invab*)gacccauaAfgAfuGfaucugug*a*(invab)	AD02403-AS	1700	u*Cf*acagAfucauUfuUfggg*u*c
AD02404	AD02404-SS	1620	(GLS-15*)(invab*)cgacuggaUfuCfuGfgagaaaa*a*(invab)	AD02404-AS	1701	u*Uf*uuucUfccagAfaUfcCfagu*c*g

AD00990-2	AD00990-2-SS	1621	(GLS-15*)(invab*)gcgucaguUfuCfuGfgugaaug*a*(invab)	AD00990-2-AS	1702	u*Cf*auucAfccagAfaAfcUfgac*g*c
AD00990	AD00990-SS	1622	(GLS-15*)(invab*)gcuucaguUfuCfuGfgugaaug*a*(invab)	AD00990-AS	1703	u*Cf*auucAfccagAfaAfcUfgaa*g*c
AD00991	AD00991-SS	1623	(GLS-15*)(invab*)guucugguGfaAfuGfugugacu*a*(invab)	AD00991-AS	1704	u*Af*gucaCfacauUfcAfcCfaga*a*c
AD00997-2	AD00997-2-SS	1624	(GLS-15*)(invab*)cgagcgauUfuCfuGfgguauuc*a*(invab)	AD00997-2-AS	1705	u*Gf*aaucAfccagAfaAfuCfbcu*c*g
AD00997	AD00997-SS	1625	(GLS-15*)(invab*)ccagcgauUfuCfuGfgguauuc*a*(invab)	AD00997-AS	1706	u*Gf*aaucAfccagAfaAfuCfbcu*g*g
AD02432	AD02432-SS	1626	(GLS-15*)(invab*)gaucuuuGfuCfuCfuuuuu*a*(invab)	AD02432-AS	1707	u*Uf*uuuaAfggagAfcAfaAfgau*u*c
AD02433	AD02433-SS	1627	(GLS-15*)(invab*)gcuuugucUfcCfuUfaaaacau*a*(invab)	AD02433-AS	1708	u*Af*uguuUfuaagGfaGfaCfaaa*g*c
AD02434	AD02434-SS	1628	(GLS-15*)(invab*)ggucuccuUfaAfaAfaucuga*a*(invab)	AD02434-AS	1709	u*Uf*cagaUfguuuUfaAfgGfaga*c*c
AD02435	AD02435-SS	1629	(GLS-15*)(invab*)gccaggauCfuUfuGfgaggaaac*a*(invab)	AD02435-AS	1710	u*Gf*uuCfc(uUNA)ccaaCfuAfuCfcug*g*c
AD02436	AD02436-SS	1630	(GLS-15*)(invab*)gcuuucuuUfgGfgGfuucaaga*a*(invab)	AD02436-AS	1711	u*Uf*cuugAfaccCfaAfaGfaaa*g*c
AD02437	AD02437-SS	1631	(GLS-15*)(invab*)gucaagaaAfuAfaUfaauccau*a*(invab)	AD02437-AS	1712	u*Af*uggaUfuauuAfuUfuCfuug*a*c
AD02438	AD02438-SS	1632	(GLS-15*)(invab*)ggguuauGfuAfuUfgccuugu*a*(invab)	AD02438-AS	1713	u*Af*caAfg(gUNA)caauAfuCfaUfacc*c*c
AD02439	AD02439-SS	1633	(GLS-15*)(invab*)ggauacagAfgGfaCfaaaaaau*a*(invab)	AD02439-AS	1714	u*Af*uuuuAfugucCfuCfuGfuau*c*c
AD02440	AD02440-SS	1634	(GLS-15*)(invab*)cauacagaGfgAfcAfuaaaaua*a*(invab)	AD02440-AS	1715	u*Uf*auuuUfauguCfcUfcUfgua*u*g
AD02441	AD02441-SS	1635	(GLS-15*)(invab*)gggacauaAfaAfuAfacccaua*a*(invab)	AD02441-AS	1716	u*Uf*auugGfuauuUfuUfaUfguc*c*c

AD02442	AD02442-SS	1636	(GLS-15*)(invab*)cuggacugGfaUfuCfuggagaa*a*(invab)	AD02442-AS	1717	u*Uf*ucucCfagaaUfcCfaGfucc*a*g
AD02443	AD02443-SS	1637	(GLS-15*)(invab*)ggcuagaaGfaAfaAfaaacug*a*(invab)	AD02443-AS	1718	u*Cf*aguuUfguuUfcUfuCfuag*c*c
AD02444	AD02444-SS	1638	(GLS-15*)(invab*)ccuagaagAfaAfaCfaaacugu*a*(invab)	AD02444-AS	1719	u*Af*caguUfuguUfuCfuUfcua*g*g
AD02445	AD02445-SS	1639	(GLS-15*)(invab*)guagaagaAfaAfcAfaacuguc*a*(invab)	AD02445-AS	1720	u*Gf*acagUfuuguUfuUfcUfucu*a*c
AD02446	AD02446-SS	1640	(GLS-15*)(invab*)gagaagaaAfaCfaAfacuguca*a*(invab)	AD02446-AS	1721	u*Uf*gacaGfuugUfuUfuCfuuc*u*c
AD02447	AD02447-SS	1641	(GLS-15*)(invab*)caagaaaaCfaAfaCfugucaca*a*(invab)	AD02447-AS	1722	u*Uf*gugaCfaguUfgUfuUfucu*u*g
AD02375-1	AD02375-1-SS	1642	(GLS-15*)(invab*)ggauuucuGfgGfuAfuucuuc*u*(invab)	AD02375-1-AS	1723	a*Gf*aaagAfaucCfcAfgAfaa*c*c
AD01606	AD01606-SS	1643	g*g*guauUfCfUfuucaagcaau(L96)	AD01606-AS	1724	(phos)a*Uf*ugcUfugaaagaAfuAfccc*a*g
AD01607	AD01607-SS	1644	a*u*uucuGfGfGfuauucuua(L96)	AD01607-AS	1725	(phos)u*Gf*aaaGfaauacccAfgAfaa*c*g
AD00726	AD00726-SS	1645	u*c*agGfaUfGfAfuuuucuau*u*(L96)	AD00726-AS	1726	u*Af*uAfaGfaaaAfuCfaUfcCfuGfa*a*a
AD00727	AD00727-SS	1646	g*g*guauUfCfUfuucaagcaau(L96)	AD00727-AS	1727	a*Uf*ugcUfugaaagaAfuAfccc*a*g
AD00728	AD00728-SS	1647	a*u*uucuGfGfGfuauucuua(L96)	AD00728-AS	1728	u*Gf*aaaGfaauacccAfgAfaa*c*g

L96 se refiere al compuesto GaInAc₃ en Jayaprakash, *et al.*, (2014) *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 16958-16961.

En determinadas realizaciones de la invención, un ARNbc (también denominado en el presente documento "dúplex") es uno de los desvelados en una de las Tablas 1-3. Cada fila de las Tablas 1-3 desvela un dúplex que comprende la secuencia de cadena sentido y la secuencia de la cadena antisentido en esa fila de la tabla. Además de los dúplex desvelados en las Tablas 1-3, se entenderá que, en algunas realizaciones, un dúplex de la invención puede incluir las secuencias sentido y antisentido mostradas en las Tablas 1-3, que difieren en cero, uno, dos o tres nucleótidos mostrados en una secuencia mostrada en las Tablas 1-3. Se entenderá que la secuencia de la cadena sentido y la secuencia de la cadena antisentido en un dúplex de la invención pueden seleccionarse independientemente. Por lo tanto, un ARNbc de la invención puede comprender una cadena sentido y una cadena antisentido de un dúplex desvelado en una fila de las Tablas 1-3. Como alternativa, en un ARNbc de la invención, una o ambas de las cadenas sentido y antisentido seleccionadas en el ARNbc pueden incluir secuencias mostradas en las Tablas 1-3, pero incluyendo una o ambas secuencias sentido y antisentido 1, 2, 3 o más sustituciones de nucleobases con respecto a la secuencia precursora. En algunas realizaciones, las secuencias seleccionadas pueden ser más largas o más cortas que su secuencia precursora. Como ejemplos no limitantes, en algunas realizaciones, una cadena sentido en un dúplex de la invención puede ser SEQ ID NO: 6, 7, 9 más larga que SEQ ID NO: 102, 103, 105, respectivamente. Por lo tanto, los agentes de ARNbc incluidos en la invención pueden incluir, pero no necesariamente, secuencias exactas de los pares sentido y antisentido desvelados como dúplex en las Tablas 1-3.

En algunas realizaciones, un agente de ARNbc comprende una cadena

sentido y una cadena antisentido, comprendiendo las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido una región de complementariedad a un transcrito de ARN de FXI, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las

5 secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1-3, y que comprende opcionalmente un ligando de direccionamiento. En algunos casos, la región de complementariedad al transcrito de ARN de FXI comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1-3. En algunas

10 realizaciones de un agente de ARNbc de la invención, la cadena antisentido del ARNbc es al menos sustancialmente complementaria a una cualquiera de una región diana de SEQ ID NO: 1 y se proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-3. En algunas realizaciones, una cadena antisentido de un agente de ARNbc de la invención es totalmente complementaria a una cualquiera de una región

15 diana de SEQ ID NO: 1 y se proporciona en una cualquiera de las Tablas 1-3. En algunas realizaciones, un agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena sentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3, y la secuencia de cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En otras realizaciones, un agente de ARNbc

20 de la invención comprende una secuencia de cadena sentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3, y la secuencia de cadena sentido es totalmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En algunos casos, un agente de ARNbc de la invención comprende una secuencia de cadena antisentido expuesta en una cualquiera de las Tablas 1-3.

25 Algunas realizaciones de un agente de ARNbc de la invención comprenden las

secuencias sentido y antisentido desveladas como dúplex en cualquiera de las Tablas 1-3. Como se describe en el presente documento, se entenderá que las cadenas sentido y antisentido en un dúplex de la invención pueden seleccionarse independientemente.

5 *Apareamientos erróneos*

Los expertos en la materia saben que los apareamientos erróneos se toleran para que el ARNbc sea eficaz, especialmente si se encuentran en la región terminal del ARNbc. Determinados apareamientos erróneos se toleran mejor, por ejemplo, los apareamientos erróneos con pares de bases
10 tambaleantes G:U y A:C se toleran mejor para la eficacia (Du *et al.*, *A systematic analysis of the silencing effects of an active siRNA at all single-nucleotide mismatched target sites. Nucleic Acids Res.* 21 de marzo de 2005; 33(5): 1671-7. Doi: 10.1093/nar/gki312. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33(11): 3698). En algunas realizaciones de métodos y compuestos de la invención, un agente de ARNbc
15 de FXI puede contener uno o más apareamientos erróneos con la secuencia diana de FXI. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc de FXI de la invención no incluye apareamientos erróneos. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc de FXI de la invención no incluye más de 1 apareamiento erróneo. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc de FXI de la invención
20 no incluye más de 2 apareamientos erróneos. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc de FXI de la invención no incluye más de 3 apareamientos erróneos. En algunas realizaciones de la invención, una cadena antisentido de un agente de ARNbc de FXI contiene apareamientos erróneos con una secuencia diana de FXI que no están ubicados en el centro de la región de
25 complementariedad. En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente

de ARNbc de FXI incluye 1, 2, 3, 4 o más apareamientos erróneos que están dentro de los últimos 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótido desde uno o ambos de los extremos 5' o 3' de la región de complementariedad. Pueden usarse métodos descritos en el presente documento y/o métodos conocidos en la técnica para determinar si un agente de ARNbc de FXI que contiene un apareamiento erróneo con una secuencia diana de FXI es eficaz para inhibir la expresión del gen de FXI.

Complementariedad

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "complementaria", cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos (por ejemplo, la cadena sentido del agente de ARNbc de FXI o el ARNm de FXI diana) con respecto a una segunda secuencia de nucleótidos (por ejemplo, la cadena antisentido del agente de ARNbc de FXI o un polinucleótido 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 mamíferos (o condiciones similares *in vitro*)] y formar una estructura de dúplex o de doble hélice en determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la segunda secuencia de nucleótidos. Pueden aplicarse otras condiciones, tales como las condiciones fisiológicamente pertinentes que pueden encontrarse en el interior de un organismo. Un experto podrá determinar el conjunto de condiciones más adecuadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la aplicación final de los nucleótidos hibridados. Las secuencias complementarias incluyen pares de bases de Watson-Crick o pares de bases no 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 mencionados anteriormente. La identidad o complementariedad de secuencias es independiente de la modificación.

5 Las secuencias complementarias, por ejemplo, dentro de un ARNbc de FXI como se describe en el presente documento, incluyen el emparejamiento de bases del oligonucleótido o polinucleótido que comprende una primera secuencia de nucleótidos con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende una segunda secuencia de nucleótidos en toda la longitud de una o ambas

10 secuencias de nucleótidos. Dichas secuencias pueden denominarse en el presente documento "totalmente complementarias" entre sí. En las realizaciones, se entenderá que cuando dos oligonucleótidos se diseñan para formar, tras la hibridación, uno o más salientes monocatenarios, en el presente documento dichos salientes no se consideran apareamientos erróneos en lo que respecta a

15 la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un agente de ARNbc de FXI que comprende un oligonucleótido de 19 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 20 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 19 nucleótidos que es totalmente complementaria al oligonucleótido más corto, pueden considerarse "totalmente

20 complementarios" a los efectos descritos en el presente documento. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, "totalmente complementaria" significa que la totalidad (el 100 %) de las bases de una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. La secuencia contigua puede

25 comprender la totalidad o una parte de una primera o segunda secuencia de

nucleótidos.

La expresión "sustancialmente complementario", como se usa en el presente documento, significa que, en un par hibridado de secuencias de nucleobases, al menos el 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 5 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %, pero no la totalidad, de las bases de una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. La expresión "sustancialmente complementaria" puede usarse en referencia a una primera secuencia con respecto a una segunda secuencia si 10 dos secuencias incluyen uno o más, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pares de bases apareados erróneamente tras la hibridación para un dúplex de hasta 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 pares de bases (pb), conservando al mismo tiempo la capacidad de hibridarse en las condiciones más pertinentes para su aplicación final, por ejemplo, la inhibición de la expresión del 15 gen de FXI a través de una vía RISC.

La expresión "parcialmente complementario" puede usarse en el presente documento en referencia a un par hibridado de secuencias de nucleobases, en el que al menos el 75 %, pero no la totalidad, de las bases de una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con el mismo número de 20 bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. En algunas realizaciones, "parcialmente complementario" significa que al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases en una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con 25 el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo

polinucleótido.

Las expresiones "complementarios", "totalmente complementarios", "sustancialmente complementarios", y "parcialmente complementarios" se usan en el presente documento en referencia a la coincidencia de bases entre la
5 cadena sentido y la cadena antisentido de un agente de ARNbc de FXI, entre la cadena antisentido de un agente de ARNbc de FXI y una secuencia de un ARNm de FXI diana, o entre un oligonucleótido antisentido monocatenario y una secuencia de un ARNm de FXI diana. Se entenderá que la expresión "cadena antisentido de un agente de ARNbc de FXI" puede referirse a la misma secuencia
10 de un "agente polinucleotídico antisentido de FXI".

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente idéntica" o "identidad sustancial" utilizado en referencia a una secuencia de ácido nucleico significa una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia con al menos aproximadamente el 85 % de identidad de secuencia o
15 más, preferentemente al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 %, en comparación con una secuencia de referencia. El porcentaje de identidad de secuencias se determina comparando dos secuencias óptimamente alineadas a lo largo de una ventana
20 de comparación. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que aparecen las bases de ácido nucleico idénticas en ambas secuencias para producir el número de posiciones apareadas, dividiendo el número de posiciones apareadas entre el número total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de
25 identidad de secuencia. Las invenciones desveladas en el presente documento

abarcen secuencias de nucleótidos sustancialmente idénticas a las desveladas en el presente documento, por ejemplo, en las Tablas 1-3. En algunas realizaciones, las secuencias desveladas en el presente documento son exactamente idénticas, o al menos aproximadamente el 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 5 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a las desveladas en el presente documento, por ejemplo, en las Tablas 1-3.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cadena que comprende una secuencia" significa un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe mediante la secuencia referida usando la nomenclatura convencional de nucleótidos. La expresión "ARN bicatenario" o "ARNbc", como se usa en el presente documento, se refiere a un ARNi que incluye una molécula o un complejo de moléculas de ARN que tienen una región de dúplex hibridada que comprende dos cadenas de ácido nucleico antiparalelas y sustancial o totalmente complementarias, a las que se hace referencia como que tienen orientaciones "sentido" y "antisentido" con respecto a un ARN de FXI 15 diana. La región de dúplex puede tener cualquier longitud que permita la degradación específica de un ARN de FXI diana deseado a través de una vía RISC, pero normalmente variará de 9 a 30 pares de bases de longitud, por ejemplo, 15-30 pares de bases de longitud. Considerando un dúplex de entre 9 20 y 30 pares de bases, el dúplex puede tener cualquier longitud dentro de este intervalo, por ejemplo, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, y cualquier subintervalo intermedio, incluyendo, pero sin limitación, 15-30 pares de bases, 15-26 pares de bases, 15-23 pares de bases, 15-22 pares de bases, 15-21 pares de bases, 15-20 pares de bases, 15-19 pares 25 de bases, 15-18 pares de bases, 15-17 pares de bases, 18-30 pares de bases,

18-26 pares de bases, 18-23 pares de bases, 18-22 pares de bases, 18-21 pares de bases, 18-20 pares de bases, 19-30 pares de bases, 19-26 pares de bases, 19-23 pares de bases, 19-22 pares de bases, 19-21 pares de bases, 19-20 pares de bases, 20-30 pares de bases, 20-26 pares de bases, 20-25 pares de bases, 20-24 pares de bases, 20-23 pares de bases, 20-22 pares de bases, 20-21 pares de bases, 21-30 pares de bases, 21-26 pares de bases, 21-25 pares de bases, 21-24 pares de bases, 21-23 pares de bases o 21-22 pares de bases. Los agentes de ARNbc de FXI generados en la célula mediante procesamiento con Dicer y enzimas similares generalmente están en el intervalo de 19-22 pares de bases de longitud. Una cadena de la región de dúplex de un agente ADNbc de FXI comprende una secuencia que es sustancialmente complementaria a una región de un ARN de FXI diana. Las dos cadenas que forman la estructura de dúplex pueden proceder de una única molécula de ARN que tenga al menos una región autocomplementaria, o pueden estar formadas por dos o más moléculas de ARN separadas. Cuando la región de dúplex se forma a partir de dos cadenas de una única molécula, la molécula puede tener una región de dúplex separada por una cadena monocatenaria de nucleótidos (denominada en el presente documento "bucle en horquilla") entre el extremo 3' de una cadena y el extremo 5' de la otra cadena respectiva que forma la estructura de dúplex. En algunas realizaciones de la invención, un bucle en horquilla comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos no emparejados. Cuando las dos cadenas sustancialmente complementarias de un agente de ARNbc de FXI están compuestas por moléculas de ARN separadas, esas moléculas pueden estar conectadas covalentemente, pero no necesariamente. Cuando las dos cadenas están conectadas covalentemente por

medios distintos de un bucle en horquilla, la estructura de conexión se denomina "enlazador". El término "ARNip" también se usa en el presente documento para referirse a un agente de ARNbc como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI
5 puede incluir una secuencia sentido y antisentido que no tenga nucleótidos o análogos de nucleótidos no emparejados en uno o ambos extremos terminales del agente de ARNbc. Un extremo sin nucleótidos no emparejados se denomina "extremo romo" y que no tiene ningún saliente de nucleótidos. Si ambos extremos de un agente de ARNbc son romos, el ARNbc se denomina de "de
10 extremos romos". En algunas realizaciones de la invención, un primer extremo de un agente de ARNbc es romo, en algunas realizaciones un segundo extremo de un agente de ARNbc es romo, y en determinadas realizaciones de la invención, ambos extremos de un agente de ARNbc de FXI son romos.

En algunas realizaciones de agentes de ARNbc de la invención, el ARNbc
15 no tiene uno o dos extremos romos. En dichos casos, existe al menos un nucleótido no emparejado en el extremo de una cadena de un agente de ARNbc. Por ejemplo, cuando el extremo 3' de una cadena de un ARNbc se extiende más allá del extremo 5' de la otra cadena, o viceversa, hay un saliente de nucleótidos. Un ARNbc puede comprender un saliente de al menos e1, 2, 3, 4, 5, 6 o más
20 nucleótidos. Un saliente de nucleótidos puede comprender o consistir en un análogo de nucleótido/nucleósido, incluyendo un desoxinucleótido/nucleósido. Se entenderá que, en algunas realizaciones, un saliente de nucleótidos está en una cadena sentido de un agente de ARNbc, en una cadena antisentido de un agente de ARNbc, o en ambos extremos de un agente de ARNbc y el nucleótido
25 o nucleótidos de un saliente pueden estar presentes en el extremo 5', el extremo

3' o ambos extremos de una cadena antisentido o sentido de un ARNbc. En determinadas realizaciones de la invención, uno o más de los nucleótidos de un saliente se reemplaza por un tiofosfato de nucleósido.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cadena antisentido" o "cadena guía" se refiere a la cadena de un agente de ARNbc de FXI que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana de FXI. Como se usa en el presente documento, la expresión "cadena sentido" o "cadena pasajera" se refiere a la cadena de un agente de ARNbc de FXI que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la cadena antisentido del agente de ARNbc de FXI.

Modificaciones

En algunas realizaciones de la invención, el ARN de un agente de ARNi de FXI se modifica químicamente para potenciar la estabilidad y/o una o más de otras características beneficiosas. Los ácidos nucleicos en determinadas realizaciones de la invención pueden sintetizarse y/o modificarse mediante métodos bien establecidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en "*Current protocols in Nucleic Acid Chemistry*", Beaucage, S. L. *et al.* (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., EE.UU., que se incorpora en el presente documento por referencia. Las modificaciones que pueden estar presentes en determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de FXI de la invención incluyen, por ejemplo, (a) modificaciones terminales, por ejemplo, modificaciones del extremo 5' (fosforilación, conjugación, uniones invertidas, etc.). modificaciones del extremo 3' (conjugación, nucleótidos de ADN, uniones invertidas, etc.), (b) modificaciones de bases, por ejemplo, reemplazo con bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras o bases que se emparejan con un

repertorio ampliado de miembros de unión, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas, (c) modificaciones de azúcares (por ejemplo, en la posición 2' o 4') o el reemplazo del azúcar, así como (d) modificaciones de la cadena principal, incluyendo la modificación o sustitución de las uniones fosfodiéster. Los ejemplos específicos de compuestos de ARN útiles en determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y polinucleótidos sentido de FXI de la invención incluyen, pero sin limitación, ARN que comprenden cadenas principales modificadas o uniones internucleosídicas no naturales. Como ejemplo no limitante, un ARN que tiene una cadena principal modificada puede no tener un átomo de fósforo en la cadena principal. Los ARN que no tienen un átomo de fósforo en su cadena principal internucleosídica pueden denominarse oligonucleósidos. En determinadas realizaciones de la invención, un ARN modificado tiene un átomo de fósforo en su cadena principal internucleosídica.

Se entenderá que la expresión "molécula de ARN" o "ARN" o "molécula de ácido ribonucleico" abarca no sólo las moléculas de ARN tal como se expresan o se encuentran en la naturaleza, sino también análogos y derivados de ARN que comprenden uno o más análogos o derivados de ribonucleótidos/ribonucleósidos como se describe en el presente documento o como se sabe en la técnica. Los términos "ribonucleósido" y "ribonucleótido" pueden usarse indistintamente en el presente documento. Una molécula de ARN puede modificarse en la estructura de nucleobases o en la estructura de la cadena principal de ribosa-fosfato, por ejemplo, como se describe a continuación, y las moléculas que comprenden análogos o derivados de ribonucleósidos deben conservar la capacidad de formar un dúplex. Como ejemplos no limitantes, una

molécula de ARN también puede incluir al menos un ribonucleósido modificado incluyendo, pero sin limitación, un nucleósido modificado con 2'-O-metilo, un nucleósido que comprende un grupo fosforotioato 5', un nucleósido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleósido bloqueado, un nucleósido abásico, un nucleósido modificado con 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleósido modificado con 2'-amino, nucleósido modificado con 2'-alquilo, morfolino nucleósido, un fosforamidato o un nucleósido que comprende una base no natural, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones de la invención, una molécula de ARN comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o hasta la longitud total de los ribonucleósidos de la molécula del agente de ARNbc de FXI que son ribonucleósidos modificados. No es necesario que las modificaciones sean las mismas para cada uno de una pluralidad de este tipo de ribonucleósidos modificados en una molécula de ARN.

Los agentes de ARNbc, los polinucleótidos antisentido de FXI y/o los polinucleótidos sentido de FXI de la invención pueden comprender, en algunas realizaciones, uno o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente y/o una o más uniones no fosfodiéster seleccionadas independientemente. Como se usa en el presente documento, la expresión "seleccionado independientemente" utilizada en referencia a un elemento seleccionado, tal como un nucleótido modificado, unión no fosfodiéster, etc., significa que dos o más elementos seleccionados pueden ser iguales entre sí, pero no necesariamente.

Como se usa en el presente documento, una "base nucleotídica", "nucleótido", o "nucleobase" es un compuesto heterocíclico de pirimidina o purina,

que es un constituyente convencional de todos los ácidos nucleicos, e incluye las bases que forman los nucleótidos adenina, guanina, citosina, timina y uracilo. Una nucleobase puede modificarse además para incluir, aunque sin pretender ser limitantes: bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño ampliado y bases fluoradas. El término "ribonucleótido" o "nucleótido" puede usarse en el presente documento para referirse a un nucleótido sin modificar, un nucleótido modificado o un resto de reemplazo sustituto. Los expertos en la materia reconocerán que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden reemplazarse por otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que lleva dicho resto de reemplazo.

En una realización, los ARN modificados contemplados para su uso en los métodos y composiciones descritos en el presente documento son ácidos nucleicos peptídicos (PNA, por sus siglas en inglés) que tienen la capacidad de formar la estructura de dúplex requerida y que permiten o median la degradación específica de un ARN diana a través de una vía RISC. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de interferencia de ARN de FXI incluye un ARN monocatenario que interactúa con una secuencia de ARN de FXI diana para dirigir la escisión del ARN de FXI diana.

Los cadenas principales de ARN modificados pueden incluir, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, fosfonatos de metilo y otros alquilo, incluyendo fosfonatos de 3'-alquilo y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen 3'-amino fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriesteres y

boranofosfatos que tienen uniones 3'-5' normales, análogos unidos en 2'-5' de éstos, y los que tienen polaridad invertida, en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están unidos en 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. También se incluyen diversas sales, sales mixtas y formas de ácidos libres. En la técnica

5 habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de uniones que contienen fósforo y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados, determinados polinucleótidos antisentido de FXI modificados, y/o determinados polinucleótidos sentido de FXI modificados de la invención.

10 Las cadenas principales de ARN modificadas que no incluyen un átomo de fósforo tienen cadenas principales formadas por uniones internucleosídicas de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, heteroátomos mixtos y uniones internucleosídicas de alquilo o cicloalquilo, o una o más uniones internucleosídicas heteroatómicas o heterocíclicas de cadena corta. Éstas

15 incluyen las que tienen uniones morfolino (formadas en parte a partir de la porción de azúcar de un nucleósido); cadenas principales de siloxano; cadenas principales de sulfuro, sulfóxido y sulfona; cadenas principales de formacetilo y tioformacetilo; cadenas principales de metilen formacetilo y tioformacetilo; cadenas principales que contienen alqueno; cadenas principales de sulfamato;

20 cadenas principales de metilenimino y metilenhidrazino; cadenas principales de sulfonato y sulfonamida; cadenas principales de amida; y otras que tienen partes componentes mixtas de N, O, S y CH₂. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de cadenas principales de ARN modificadas que no incluyen un átomo de fósforo y dichos métodos pueden usarse para preparar

25 determinados agentes de ARNbc de FXI modificados, determinados

polinucleótidos antisentido de FXI modificados, y/o determinados polinucleótidos sentido de FXI modificados de la invención.

En determinadas realizaciones de la invención, se incluyen miméticos de ARN en ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI, tales como, pero sin limitación: reemplazo del azúcar y de la unión internucleosídica, es decir, la cadena principal, de las unidades de nucleótidos con grupos novedosos. En dichas realizaciones, las unidades de bases se mantienen para la hibridación con un compuesto diana de ácido nucleico de FXI adecuado. Un compuesto oligomérico de este tipo, un mimético de ARN que se ha demostrado que tiene propiedades de hibridación excelentes, se denomina ácido peptidonucleico (APN). En compuestos de APN, la cadena principal de azúcar de un ARN se reemplaza por una cadena principal que contiene amida, en particular, una cadena principal de aminoetilglicina. Las nucleobases se conservan y se unen directa o indirectamente a átomos de nitrógeno aza de la porción amida de la cadena principal. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de miméticos de ARN y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados de la invención.

Algunas realizaciones de la invención incluyen ARN con cadenas principales de fosforotioato y oligonucleósidos con cadenas principales de heteroátomo y, en particular, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-O-CH}_2-$ [conocido como cadena principal de metileno (metilimino) o MMI], $-\text{CH}_2\text{-O-N(CH}_3\text{)-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)-CH}_2-$ y $-\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2-$ [en donde la cadena principal de fosfodiéster nativa se representa como $-\text{O-P-O-CH}_2-$]. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de ARN con cadenas

principales de fosforotioato y oligonucleósidos con cadenas principales de heteroátomo, y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados, determinados polinucleótidos antisentido de FXI y/o determinados polinucleótidos sentido de FXI de la invención.

- 5 Los ARN modificados también pueden contener uno o más restos de azúcar sustituidos. Los ARNbc de FXI, los polinucleótidos antisentido de FXI y/o los polinucleótidos sentido de FXI de la invención pueden comprender uno de los siguientes en la posición 2': OH; F; O, S o N-alquilo; O, S o N-alquenilo; O, S o N-alquinilo; u O-alquilo-O-alquilo, en donde el alquilo, el alquenilo y el alquinilo
- 10 pueden ser alquilo C₁ a C₁₀ o alquenilo C₂ a C₁₀ y alquinilo sustituidos o sin sustituir. Las modificaciones de ejemplo adecuadas incluyen O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂ y O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10. En otras realizaciones, los ARNbc incluyen uno de los siguientes en la posición 2': alquilo
- 15 C₁ a C₁₀ inferior, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo u O-aralquilo, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un intercalante, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un
- 20 agente de ARNbc de FXI o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un agente de ARNbc de FXI, polinucleótido antisentido de FXI y/o polinucleótido sentido de FXI, y otros sustituyentes que tengan propiedades similares. En algunas realizaciones, la modificación incluye un 2'-metoxietoxi (2'-O-CH₂CH₂OCH₃, también conocido como 2'-O-(2-metoxietil) o 2'-
- 25 MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78: 486-504) es decir, un grupo

alcoxi-alcoxi. Otra modificación de ejemplo es 2'-dimetilaminooxietoxi, es decir, un grupo $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, también conocido como 2'-DMAOE, como se describe en los ejemplos a continuación en el presente documento, y 2'-dimetilaminoetoxietoxi (también conocido en la técnica como 2'-O-dimetilaminoetoxietilo o 2'-DMAEOE), es decir, $2'-O-CH_2-O-CH_2-N(CH_3)_2$. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de ARN modificados como los descritos y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados de la invención.

Otras modificaciones incluyen 2'-metoxi (2'-OCH₃), 2'-aminopropoxi (2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) y 2'-fluoro (2'-F). También pueden realizarse modificaciones similares en otras posiciones del ARN de un agente de ARNbc de FXI, polinucleótido antisentido de FXI y/o polinucleótido sentido de FXI de la invención, particularmente la posición 3' del azúcar en el nucleótido terminal 3' o en ARNbc de FXI unidos en 2'-5', polinucleótidos antisentido de FXI o polinucleótidos sentido de FXI, y la posición 5' del nucleótido terminal 5'. Los agentes de ARNbc de FXI, los polinucleótidos antisentido de FXI y/o los polinucleótidos sentido de FXI también pueden tener miméticos de azúcar tales como restos ciclobutilo en lugar del azúcar pentofuranosilo. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de ARN modificados como los descritos y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI modificados de la invención.

Un agente de ARNbc de FXI, polinucleótido antisentido de FXI y/o polinucleótido sentido de FXI pueden incluir, en algunas realizaciones, modificaciones o sustituciones de nucleobases (con frecuencias denominadas

en la técnica simplemente "bases"). Como se usa en el presente documento, las nucleobases "sin modificar" o "naturales" incluyen las bases purínicas adenina y guanina, y las bases pirimidínicas timina, citosina y uracilo. Las nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas y naturales tales como 5-

5 metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetil-citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, derivados de 6-metilo y otros alquilos de adenina y guanina, derivados de 2-propilo y otros alquilos de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinil uracilo y citosina, 6-azo uracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-

10 amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo, particularmente, 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-desazaguanina y 7-daazaadenina y 3-desazaguanina y 3-desazaadenina. En la técnica se conocen nucleobases adicionales que pueden incluirse en

15 determinadas realizaciones de los agentes de ARNbc de FXI de la invención, véase, por ejemplo: *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. Ed. Wiley-VCH, 2008; *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, páginas 858-859, Kroschwitz, J. L, Ed. John Wiley & Sons, 1990, English *et al.*, *Angewandte Chemie*, Edición Internacional,

20 1991, 30, 613, Sanghvi, Y S., Capítulo 15, *dsRNA Research and Applications*, páginas 289-302, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de ARNbc, polinucleótidos de cadena antisentido de FXI y/o polinucleótidos de cadena sentido de FXI que comprenden modificaciones y/o sustituciones de

25 nucleobases tales como las descritas en el presente documento y dichos

métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados, polinucleótidos sentido de FXI y/o polinucleótidos antisentido de FXI de la invención.

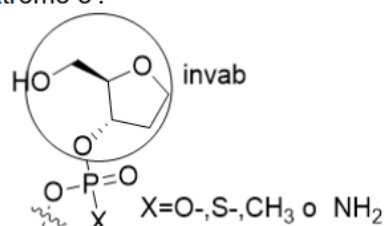
Determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI de la invención incluyen ARN modificado para incluir uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA, por sus siglas en inglés). Un ácido nucleico bloqueado es un nucleótido con un resto ribosa modificado que comprende un puente adicional que conecta los carbonos 2' y 4'. Esta estructura "bloquea" eficazmente la ribosa en la conformación estructural 3'-endo. La adición de ácidos nucleicos bloqueados en un agente de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI de la invención puede aumentar la estabilidad en suero y reducir los efectos inespecíficos (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1): 439-447; Mook, O R. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3): 833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12): 3185-3193). En la técnica habitualmente se ponen en práctica medios de preparación de agentes de ARNbc, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI que comprenden uno o más ácidos nucleicos bloqueados y dichos métodos pueden usarse para preparar determinados agentes de ARNbc de FXI modificados de la invención.

Determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de FXI, polinucleótidos sentido y/o polinucleótidos antisentido de la invención, incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende: un 2'-O-metil nucleótido, 2'-fluoro nucleótido, 2'-desoxi nucleótido, mimético de 2'3'-seco nucleótido, nucleótido bloqueado, 2'-F-Arabino

nucleótido, 2'-metoxietil nucleótido, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, morfolino nucleótido y 3'-Ome nucleótido, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato o un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un fosforamidato o un nucleótido que comprende una base no natural. En algunas realizaciones, un compuesto de ARNbc de FXI incluye un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena antisentido, también denominada en el presente documento cadena guía.

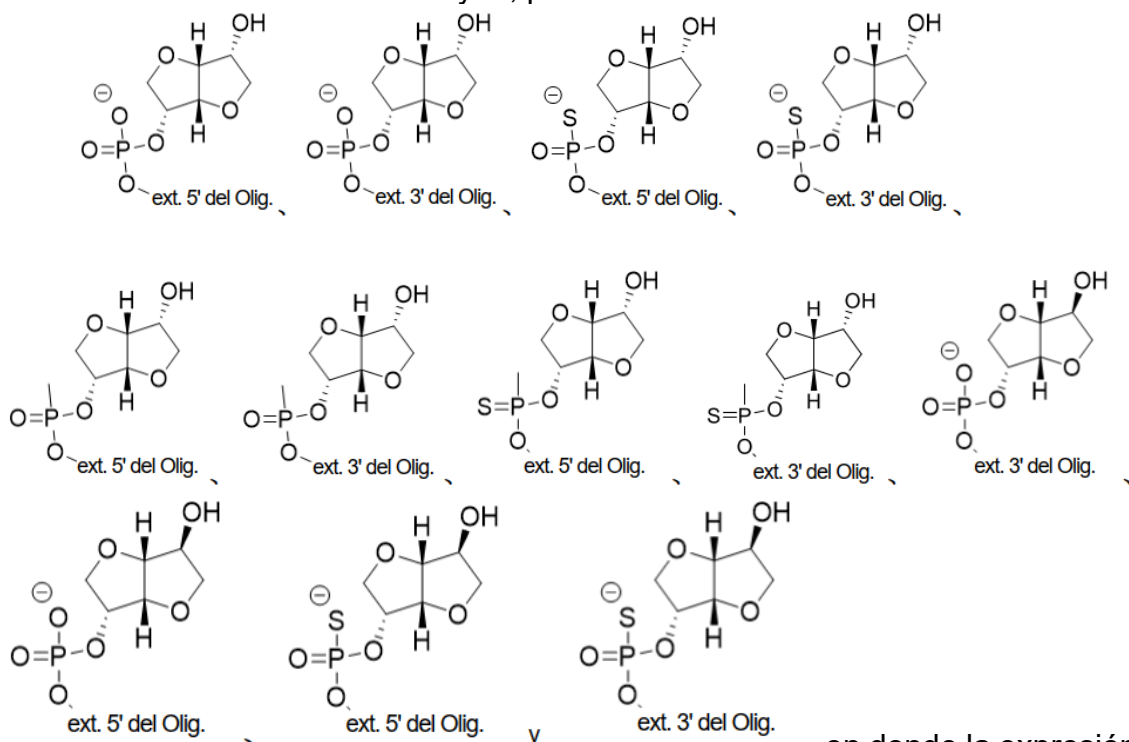
10 Determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de FXI, los extremos 3' y 5' de polinucleótidos sentido y/o los extremo 3' de polinucleótidos antisentido de la invención, incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende: nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido invertido abásico, 2'-OMe nucleótido invertido, 2'-desoxi nucleótido invertido. Como es sabido por los expertos en la materia, la inclusión de un nucleótido abásico o invertido abásico en el extremo del oligonucleótido potencia la estabilidad (Czauderna *et al. Structural variations and stabilizing modifications of synthetic siRNAs in mammalian cells. Nucleic Acids Res.* 2003; 31(11): 2705-2716. doi:10.1093/nar/gkg393). En algunas realizaciones, un compuesto de ARNbc de FXI incluye uno o más restos invertidos abásicos (invab) en el extremo 3' o en el extremo 5', o en ambos extremos, 3' y 5'. Los restos invertidos abásicos (invab) ejemplificados incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

cuando está en el extremo 3':



unión al extremo 3' del oligonucleótido

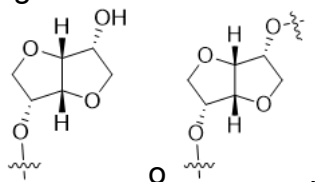
Determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de FXI, los extremos 3' y 5' de polinucleótidos sentido y/o los extremo 3' de polinucleótidos antisentido de la invención, incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende: nucleótido de isomannida o estereoisómero de dicho nucleótido de isomannida. Los ejemplos específicos de nucleótidos de isomannida o estereoisómeros de dichos nucleótidos de isomannida incluyen, pero sin limitación:



10

, en donde la expresión "Olig" representa cada una independientemente un resto polinucleotídico. Los

restos de isomannida (imann) ejemplificados incluyen, pero sin limitación, los siguientes:



En determinadas realizaciones, los nucleótidos de isomannida pueden conjugarse además con uno o más grupos de direccionamiento o moléculas de suministro, tales como restos de GalNAc.

Determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de la invención, incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA, por sus siglas en inglés) y/o nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA, por sus siglas en inglés). Como es sabido por los expertos en la materia, UNA y GNA son modificaciones químicas desestabilizadoras térmicamente, y pueden mejorar significativamente el perfil inespecífico de un compuesto de ARNip (Janas, *et al.*, *Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity*. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 723. doi: 10.1038/s41467-018-02989-4; Laursen *et al.*, *Utilization of unlocked nucleic acid (UNA) to enhance siRNA performance in vitro and in vivo*. *Mol BioSyst*. 2010; 6: 862-70).

Otra modificación que puede incluirse en el ARN de determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de FXI, polinucleótidos antisentido de FXI y/o polinucleótidos sentido de FXI de la invención, comprende la unión química al ARN de uno o más ligandos, restos o conjugados que potencian una o más características del agente de ARNbc de FXI, polinucleótido antisentido de FXI

y/o polinucleótido sentido de FXI, respectivamente. Son ejemplos no limitantes de características que pueden potenciarse: la actividad del agente de ARNbc de FXI, el polinucleótido antisentido de FXI y/o el polinucleótido sentido de FXI, la distribución celular, el suministro de un agente de ARNbc de FXI, las propiedades farmacocinéticas de un agente de ARNbc de FXI y la captación celular del agente de ARNbc de FXI. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI comprende uno o más grupos de direccionamiento o grupos de unión, que en determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de FXI de la invención se conjugan con la cadena sentido. Un ejemplo no limitante de grupo de direccionamiento es un compuesto que comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc). Las expresiones "grupo de direccionamiento", "agente de direccionamiento", "agente de unión", "compuesto de direccionamiento", "molécula de suministro", "compuesto de suministro" y "ligando de direccionamiento" pueden usarse indistintamente en el presente documento. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI comprende un compuesto de direccionamiento que se conjuga con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI comprende un compuesto de direccionamiento que se conjuga con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI comprende un grupo de direccionamiento que comprende GalNAc. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI no incluye un compuesto de direccionamiento conjugado con uno o ambos de entre el extremo 3'-terminal y el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI no incluye un compuesto de

direccionamiento que contiene GalNAc conjugado con uno o ambos de entre el extremo 5'-terminal y el extremo 3'-terminal de la cadena sentido.

En la técnica se conocen bien agentes de direccionamiento y unión adicionales, por ejemplo, los agentes de direccionamiento y unión que pueden
 5 usarse en determinadas realizaciones de la invención incluyen, pero sin limitación, elementos lipídicos tales como un resto colesterol (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556), ácido cólico (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4: 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, berilo-S-tritilitol (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660: 306-309; Manoharan
 10 *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3: 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20: 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, restos dodecandiol o undecilo (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10: 1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259: 327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75: 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol
 15 o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-fosfonato de trietil-amonio (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14: 969-973) o ácido adamantano acético (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3651-3654), un resto palmitilo
 20 (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237) o un resto octadecilamina o hexilamino-carboniloxicolesterol (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277: 923-937).

Determinadas realizaciones de una composición que comprende un agente de ARNbc de FXI, polinucleótido antisentido de FXI y/o polinucleótido
 25 sentido de FXI pueden comprender un ligando que altera la distribución, el

direccionamiento, etc. del agente de ARNbc de FXI. En algunas realizaciones de una composición que comprende un agente de ARNbc de FXI de la invención, el ligando aumenta la afinidad por una diana seleccionada, por ejemplo, molécula, célula o tipo celular, compartimento, por ejemplo, un compartimento celular u

5 orgánico, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación con una especie que carece de un ligando de este tipo. Un ligando útil en una composición y/o método de la invención puede ser una sustancia de origen natural, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina sérica humana (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL), o globulina); un hidrato de carbono (por

10 ejemplo, un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido. Un ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido o una poliamina sintéticos. Son ejemplos de poliaminoácidos una polilisina (PLL), ácido poli L-aspartico, ácido poli L-glutámico, copolímero de

15 estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli(L-lactida-co-glicolida), copolímero de divinil éter-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, poli(ácido 2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Los ejemplos de poliaminas incluyen: polietilenimina, polilisina

20 (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrímica, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina o un péptido alfa helicoidal.

Un ligando incluido en una composición y/o método de la invención puede

25 comprender un grupo de direccionamiento, cuyos ejemplos no limitantes son un

agente de direccionamiento a células o tejidos, por ejemplo, una lectina, glucoproteína, lípido o proteína, por ejemplo, un anticuerpo que se une a un tipo celular específico, tal como una célula renal o una célula hepática. Un grupo de direccionamiento puede ser una tiotropina, melanotropina, lectina, glucoproteína, proteína tensioactiva A, hidrato de carbono de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-gulucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, vitamina A, biotina o un péptido de RGD o un mimético de péptido de RGD.

Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercalantes (por ejemplo, acridinas), reticulantes (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, safirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales (por ejemplo, EDTA), moléculas lipófilas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantano acético, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, 1,3-Bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina) y conjugados peptídicos (por ejemplo, péptido antenapedia, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (por ejemplo, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (por ejemplo, biotina), facilitadores de transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo, imidazol, bisimidazol, histamina, grupos imidazol, conjugados acridina-

imidazol, complejos Eu^{3+} de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Un ligando incluido en una composición y/o método de la invención puede ser una proteína, por ejemplo, glicoproteína o péptido, por ejemplo, una molécula con una afinidad específica por un co-ligando, o un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo específico de célula, tal como una célula cancerosa, célula endotelial, célula cardíaca o célula ósea. Un ligando útil en una realización de una composición y/o método de la invención puede ser una hormona o receptor hormonal. Un ligando útil en una realización de una composición y/o método de la invención puede ser un lípido, lectina, hidratos de carbono, vitamina, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente o fucosa multivalente. Un ligando útil en una realización de una composición y/o método de la invención puede ser una sustancia que puede aumentar la captación del agente de ARNbc de FXI en la célula, por ejemplo, alterando el citoesqueleto de la célula, por ejemplo, alterando los microtúbulos, microfilamentos y/o filamentos intermedios de la célula. Son ejemplos no limitantes de este tipo de agentes: taxón, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlakinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina y mioservina.

En algunas realizaciones, un ligando unido a un agente de ARNbc de FXI de la invención actúa como modulador farmacocinético (FC). Un ejemplo de un modulador FC que puede usarse en composiciones y métodos de la invención incluye, pero sin limitación: lipófilos, un ácido biliar, un esteroide, un análogo de fosfolípido, un péptido, un agente de unión a proteínas, PEG, una vitamina, colesterol, un ácido graso, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, un fosfolípido, un esfingolípido, naproxeno, ibuprofeno, vitamina

E, biotina, un aptámero que se une a una proteína sérica, etc. También se sabe que los oligonucleótidos que comprenden una serie de uniones de fosforotioato se unen a una proteína sérica, por lo tanto, también pueden usarse oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples uniones de fosforotioato en la cadena principal en composiciones y/o métodos de la invención como ligandos.

Composiciones de agentes de ARNbc de FXI

En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI está en una composición. Una composición de la invención puede incluir uno o más agentes de ARNbc de FXI y opcionalmente uno o más de entre un portador farmacéuticamente aceptable, un agente de suministro, un agente de direccionamiento, marcador detectable, etc. Un ejemplo no limitante de un agente de direccionamiento que puede ser útil de acuerdo con algunas realizaciones de métodos de la invención es un agente que dirige un agente de ARNbc de FXI de la invención hacia y/o dentro de una célula que ha de tratarse. La elección de un agente de direccionamiento dependerá de elementos tales como: la naturaleza de la enfermedad o afección asociada a FXI, y del tipo celular al que se dirige. En un ejemplo no limitante, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable dirigir un agente de ARNbc de FXI hacia y/o dentro de una célula hepática. Se entenderá que, en algunas realizaciones de métodos de la invención, un agente terapéutico comprende un agente de ARNbc de FXI con sólo un agente de suministro, tal como un agente de suministro que comprende N-acetilgalactosamina (GalNAc), sin ningún elemento unido

adicional. Por ejemplo, en algunos aspectos de la invención, un agente de ARNbc de FXI puede unirse a un compuesto de suministro que comprende GalNAc e incluirse en una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y suministrarse a una célula o sujeto sin
5 marcadores detectables ni agentes de direccionamiento, etc. unidos al agente de ARNbc de FXI.

En los casos en los que un agente de ARNbc de FXI de la invención se administra con y/o se une a uno o más agentes de suministro, agentes de direccionamiento, agentes de marcaje, etc. un experto será consciente y capaz
10 de seleccionar y usar agentes adecuados para su uso en los métodos de la invención. Los agentes de marcaje pueden usarse en determinados métodos de la invención para determinar la ubicación de un agente de ARNbc de FXI en células y tejidos y pueden usarse para determinar la ubicación de una célula, tejido u órgano de una composición de tratamiento que comprende un agente de
15 ARNbc de FXI que se ha administrado en métodos de la invención. Se conocen bien en la técnica procedimientos para unir y utilizar agentes de marcaje, tales como marcadores enzimáticos, colorantes, radiomarcadores, etc. Se entenderá que, en algunas realizaciones de composiciones y métodos de la invención, un agente de marcaje se une a uno o ambos de entre un polinucleótido sentido y un
20 polinucleótido antisentido incluidos en un agente de ARNbc de FXI.

Suministro de agentes de ARNbc de FXI y agentes polinucleotídicos antisentido de FXI

Determinadas realizaciones de métodos de la invención, incluyen el
25 suministro de un agente de ARNbc de FXI en una célula. Como se usa en el

presente documento, el término "suministro" significa facilitar o efectuar la captación o absorción en la célula. La absorción o captación de un agente de ARNbc de FXI puede producirse a través de procesos celulares activos o difusivos sin ayuda, o mediante el uso de agentes de suministro, agentes de direccionamiento, etc. que pueden asociarse a un agente de ARNbc de FXI de la invención. Los medios de suministro que son adecuados para su uso en métodos de la invención incluyen, pero sin limitación: suministro *in vivo*, en el que un agente de ARNbc de FXI se inyecta en un tejido o se administra por vía sistémica. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI se une a un agente de suministro.

Los ejemplos no limitantes de métodos que pueden usarse para suministrar agentes de ARNbc de FXI a células, tejidos y/o sujetos incluyen: conjugados ARNbc de FXI-GalNAc, tecnología de SAMARNi, métodos de suministro basados en LNP y suministro de ARN desnudo. Estos y otros métodos de suministro se han utilizado satisfactoriamente en la técnica para suministrar agentes de ARNi terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, tales como, pero sin limitación: enfermedades hepáticas, porfiria intermitente aguda (PIA), hemofilia, fibrosis pulmonar, etc. Se encuentran detalles de diversos medios de suministro en publicaciones tales como: Nikam, R.R. y K. R. Gore (2018) *Nucleic Acid Ther*, 28 (4), 209-224, agosto de 2018; Springer A.D. y S.F. Dowdy (2018) *Nucleic Acid Ther*. 1 de junio; 28(3): 109-118; Lee, K. *et al.*, (2018) *Arch Pharm Res*, 41(9), 867-874; y Nair, J. K. *et al.*, (2014) *J. Am. Chem. Soc.* 136: 16958-16961, cuyo contenido se incorpora por referencia en el presente documento.

Algunas realizaciones de la invención comprenden el uso de nanopartículas

lipídicas (LNP) para suministrar un agente de ARNbc de FXI de la invención a una célula, tejido y/o sujeto. Las LNP se usan habitualmente para el suministro *in vivo* de agentes de ARNbc de FXI, incluyendo agentes terapéuticos de ARNbc de FXI. Uno de los beneficios de usar una LNP u otro agente de suministro es

5 una mayor estabilidad del agente de ARN de FXI cuando se suministra a un sujeto usando la LNP u otro agente de suministro. En algunas realizaciones de la invención una LNP comprende una LNP catiónica que está cargada con una o más moléculas de ARNi de FXI de la invención. La LNP que comprende la molécula o moléculas de ARNi de FXI se administra a un sujeto, las LNP y sus

10 moléculas de ARNi de FXI unidas son absorbidas por las células a través de endocitosis, y su presencia da como resultado la liberación de moléculas desencadenantes de ARNi, que median el ARNi.

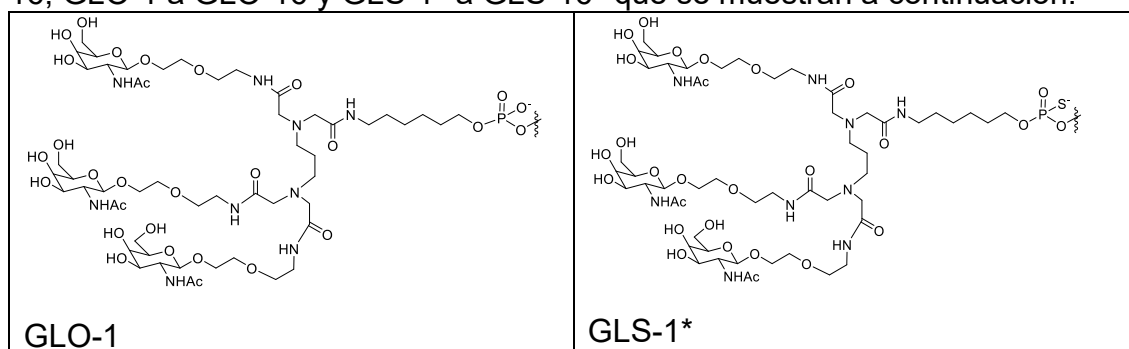
Otro ejemplo no limitante de un agente de suministro que puede usarse en realizaciones de la invención para suministrar un agente de ARNbc de FXI de la invención a una célula, tejido y/o sujeto es un agente que comprende GalNAc

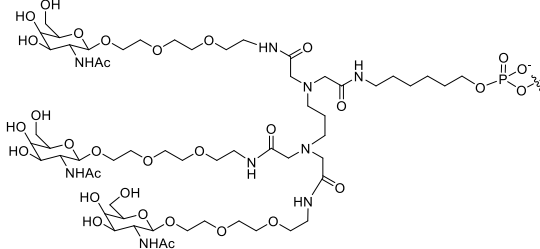
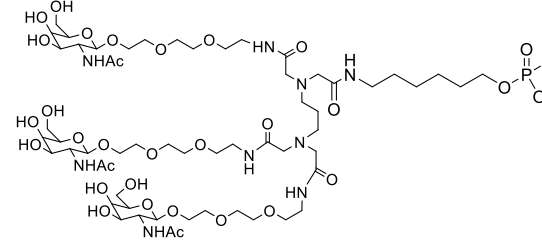
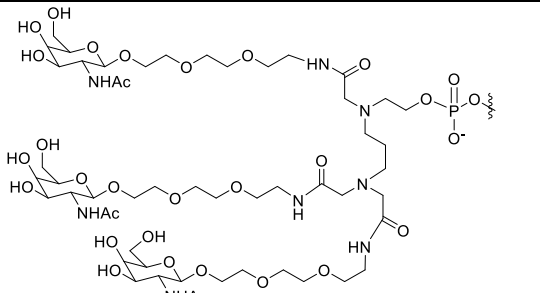
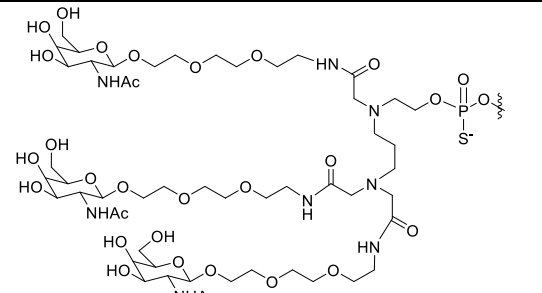
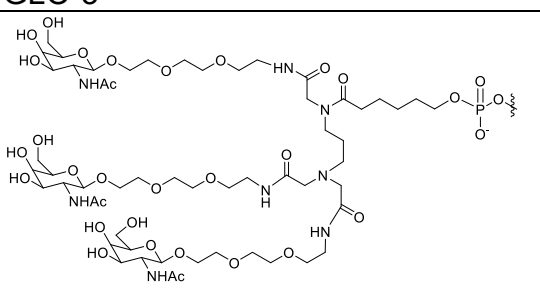
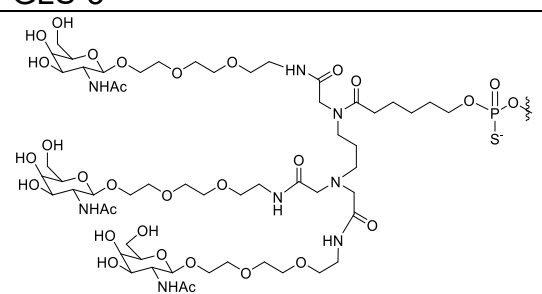
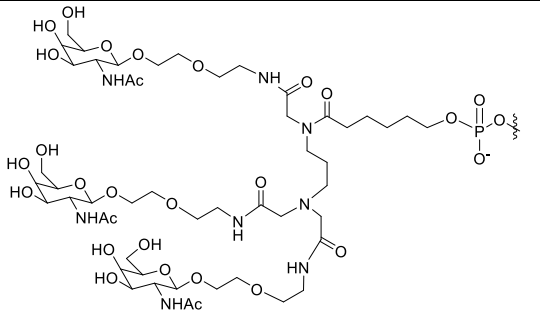
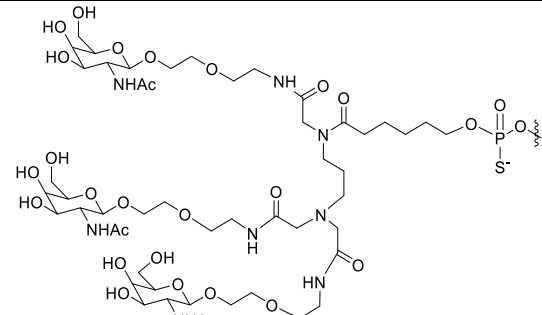
15 que se une a un agente de ARNbc de FXI de la invención y suministra el agente de ARNbc de FXI a una célula, tejido y/o sujeto. Se desvelan ejemplos de determinados agentes de suministro adicionales que comprenden GalNAc y que pueden usarse en determinadas realizaciones de los métodos y la composición de la invención en la Solicitud PCT: WO2020191183A1, WO2023/045995A1

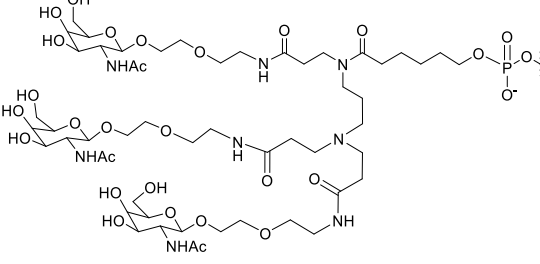
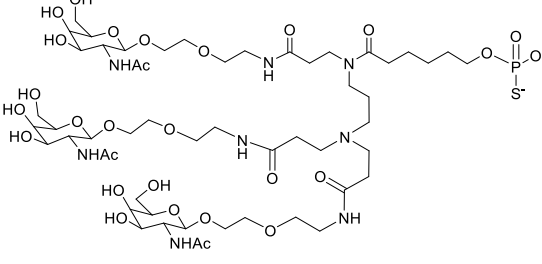
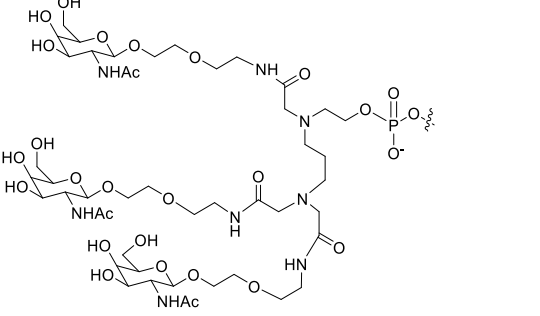
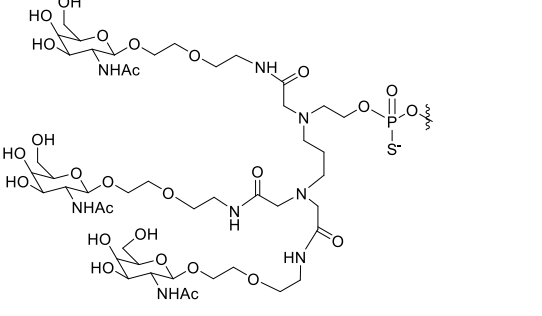
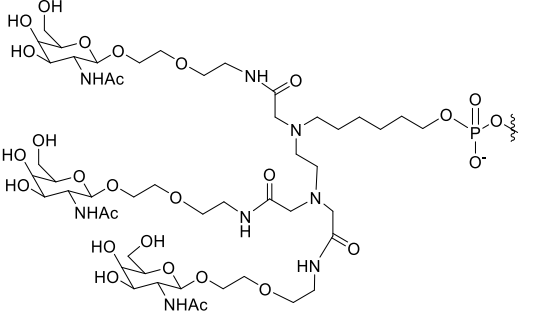
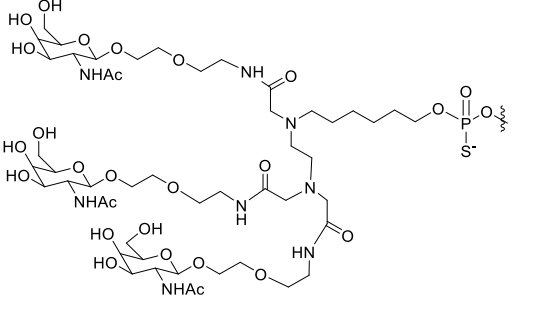
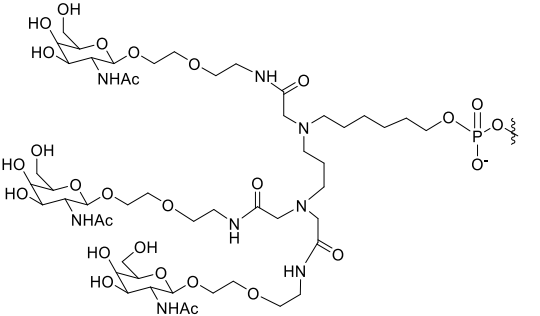
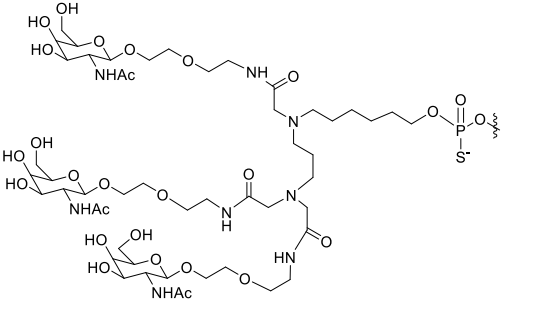
20 (incorporada en el presente documento en su totalidad). Un ejemplo no limitante de un ligando de direccionamiento de GalNAc que puede usarse en composiciones y métodos de la invención para suministrar un agente de ARNbc de FXI a una célula es un grupo de ligandos de direccionamiento. Los ejemplos

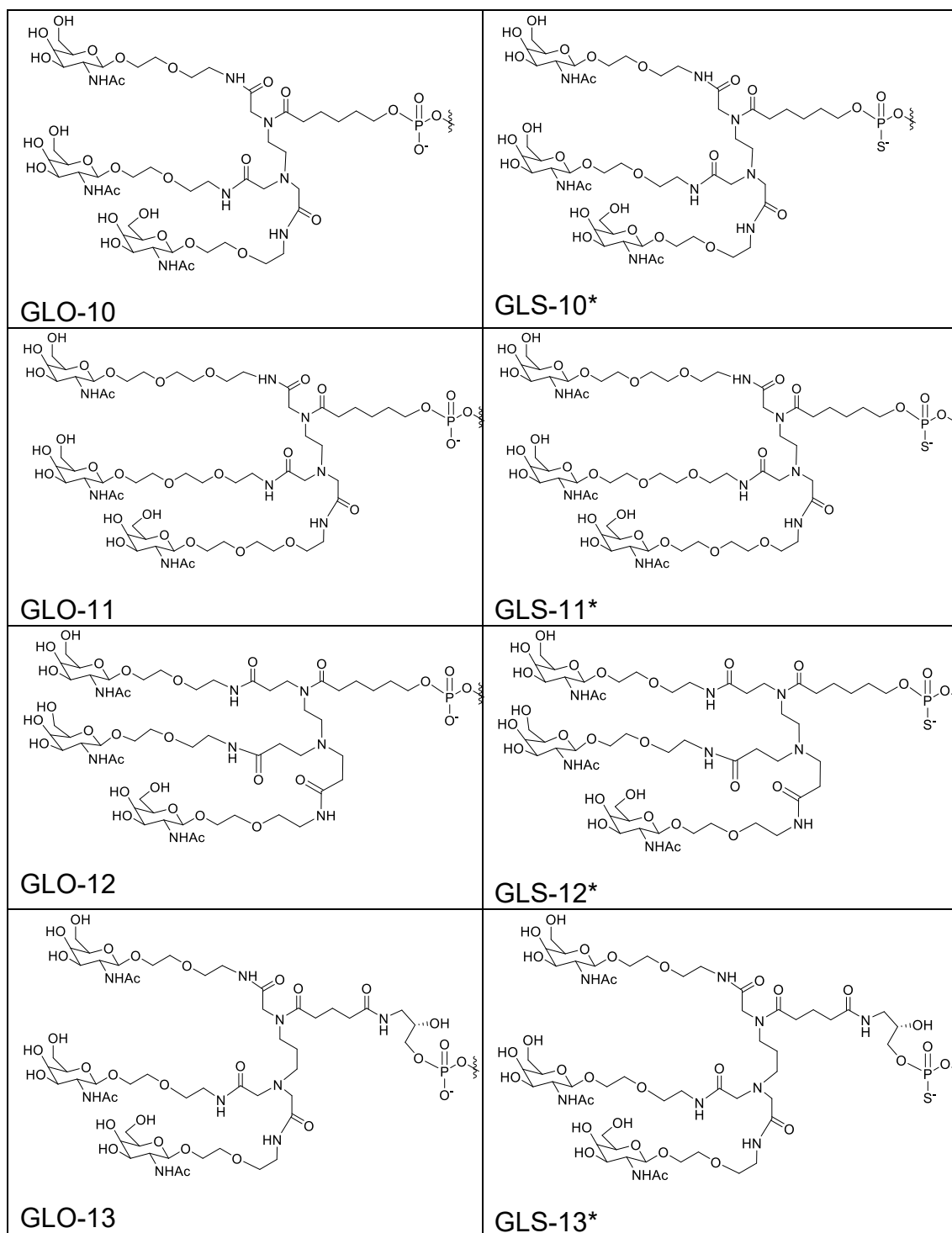
25 de grupos de ligandos de direccionamiento que se presentan en el presente

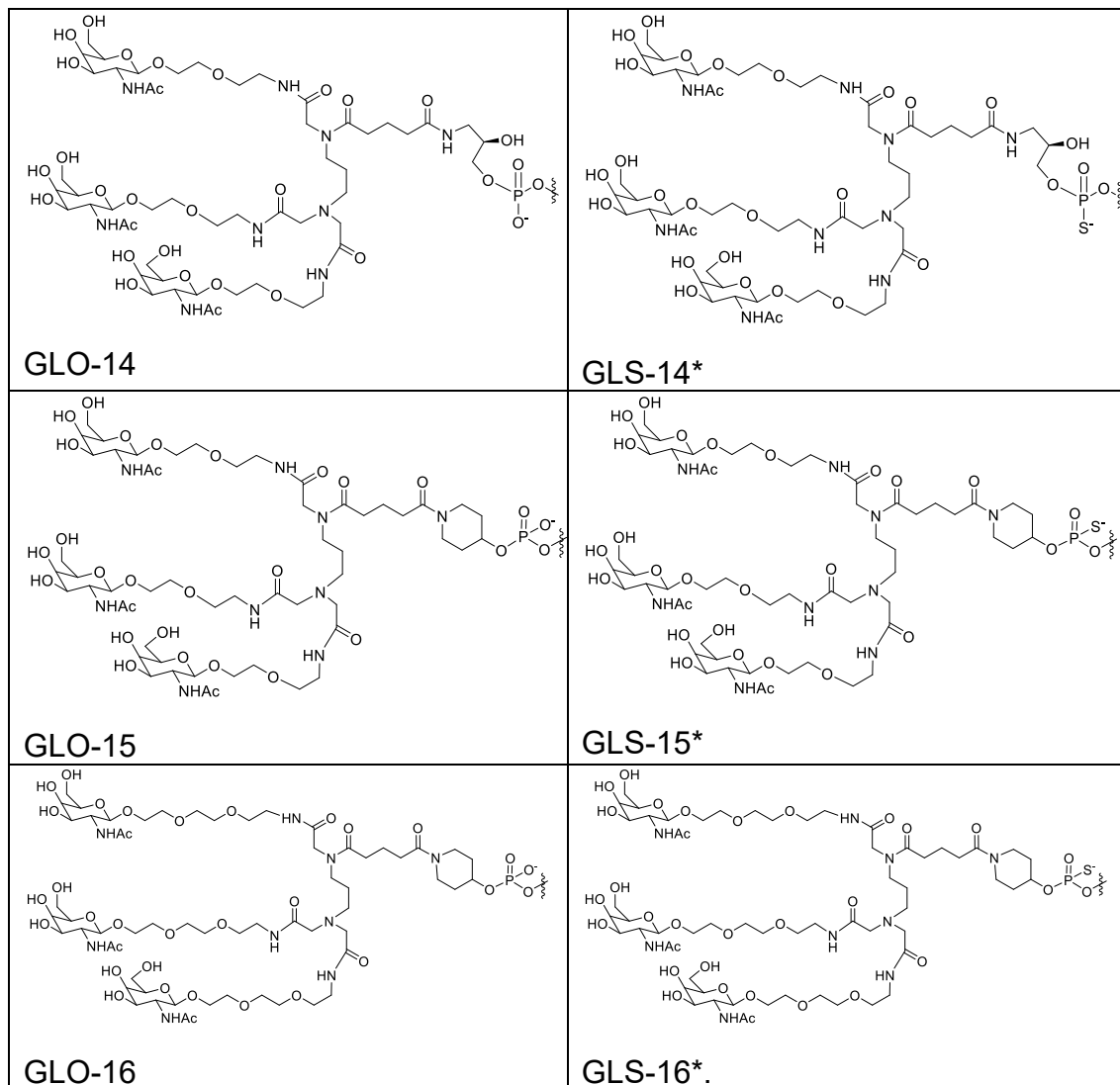
documento se denominan: Ligando de GalNAc con unión de fosfodiéster (GLO) y Ligando de GalNAc con unión de fosforotioato (GLS *). El término "GLX-n" puede usarse en el presente documento para indicar que el compuesto que contiene GalNAc unido es uno cualquiera de los compuestos GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16, cuya estructura se muestra a continuación, con la siguiente ubicación de la unión del ligando de direccionamiento de GalNAc a un agente de ARNi de la invención en el extremo derecho de cada uno (mostrado con "§"). Se entenderá que cualquier molécula de ARNi y ARNbc de la invención puede unirse a las estructuras de GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16, GLO-1 a GLO-16 y GLS-1* a GLS-16* que se muestran a continuación.



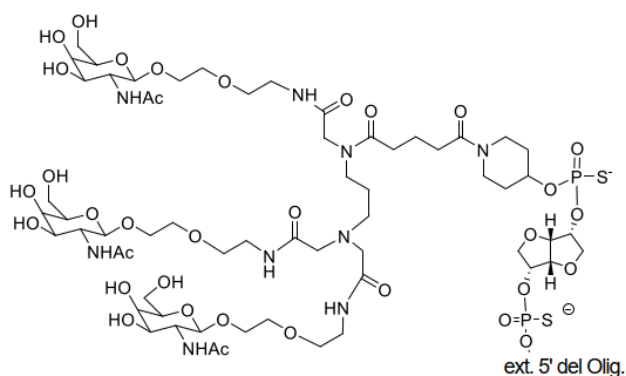
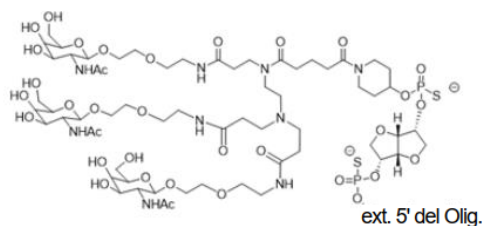
 GLO-2	 GLS-2*
 GLO-3	 GLS-3*
 GLO-4	 GLS-4*
 GLO-5	 GLS-5*

 GLO-6	 GLS-6*
 GLO-7	 GLS-7*
 GLO-8	 GLS-8*
 GLO-9	 GLS-9*





En determinadas realizaciones, los nucleótidos de isomannida mencionados pueden conjugarse además con uno o más ligandos de direccionamiento de GalNAc. Los ejemplos específicos de nucleótidos de isomannida conjugados con un ligando de GalNAc incluyen, pero sin limitación:



En algunas realizaciones de la invención, el suministro *in vivo* también puede realizarse mediante un sistema de suministro de betaglucano, tal como los descritas en las Pat. de los EE.UU. N.º 5.032.401 y 5.607.677, y la

5 Publicación de los EE.UU. N.º 2005/0281781, que se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad. La introducción *in vitro* de un agente de ARNi de FXI en una célula también puede realizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como electroporación y lipofección. En determinadas realizaciones de métodos de la invención, un ARNbc de FXI se

10 suministra sin un agente de direccionamiento. Estos ARN pueden suministrarse en forma de moléculas de ARN "desnudas". Como ejemplo no limitante, un ARNbc de FXI de la invención puede administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto, tal como una enfermedad hepática, en una composición farmacéutica que comprenda el agente de ARNi,

15 pero sin incluir un agente de direccionamiento tal como un compuesto de

direccionamiento de GalNAc.

Además de determinados medios de suministro descritos en el presente documento, se entenderá que pueden usarse medios de suministro de ARNi, tales como, pero sin limitación, los descritos en el presente documento y los
5 utilizados en la técnica, junto con realizaciones de los agentes de ARNi de FXI y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento.

Los agentes de ARNbc de FXI de la invención pueden administrarse a un sujeto en una cantidad y de una manera eficaces para reducir el nivel y la actividad del polipéptido FXI en una célula y/o un sujeto. En algunas
10 realizaciones de métodos de la invención se administran uno o más agentes de ARNbc de FXI a una célula y/o sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a la expresión y actividad de FXI. Los métodos de la invención, en algunas realizaciones, incluyen administrar uno o más agentes de ARNbc de FXI a un sujeto que necesita dicho tratamiento para reducir una enfermedad o
15 afección asociada a la expresión de FXI en el sujeto. Pueden administrarse agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI de la invención para reducir la expresión y/o actividad de FXI en una o más de entre células *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

En algunas realizaciones de la invención, el nivel y, por lo tanto, la actividad,
20 del polipéptido FXI en una célula se reduce suministrando (por ejemplo, introduciendo) un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI en una célula. Los agentes y métodos de direccionamiento pueden usarse para facilitar el suministro de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI a un tipo celular, subtipo celular, órgano,
25 región espacial específicos dentro de un sujeto y/o a una región subcelular dentro

de una célula. Un agente de ARNbc de FXI puede administrarse en determinados métodos de la invención sólo o en combinación con uno o más agentes de ARNbc de FXI adicionales. En algunas realizaciones, se administran a un sujeto 2, 3, 4 o más agentes de ARNbc de FXI seleccionados independientemente.

5 En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI junto con una o más pautas terapéuticas adicionales para tratar la enfermedad o afección asociada a FXI. Son ejemplos no limitantes de pautas terapéuticas adicionales: administrar uno o más polinucleótidos antisentido de
10 FXI de la invención, administrar un agente terapéutico de ARNbc no de FXI y una modificación conductual. Una pauta terapéutica adicional puede administrarse en un momento que es uno o más de entre: antes de, simultáneamente con, y después de la administración de un agente de ARNbc de FXI de la invención. Se entenderá que simultáneo con significa, como se usa
15 en el presente documento, a los cinco minutos del tiempo cero, a los 10 minutos del tiempo cero, a los 30 minutos del tiempo cero, a los 45 minutos del tiempo cero y a los 60 minutos del tiempo cero, siendo el "tiempo cero" el momento de la administración del agente de ARNbc de FXI de la invención al sujeto. Son ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos de ARNbc no de FXI:
20 AINE/inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como, aspirina; inhibidores de los receptores del difosfato de adenosina (ADP), tales como, clopidogrel (PLAVIX) y ticlopidina (TICLID); inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como, cilostazol (PLETAL); inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA, tales como, abciximab (REOPRO), eptifibatida (INTEGRILIN), tirofibán (AGGRASTAT) y defibrotida;
25 inhibidores de la recaptación de adenosina, tales como, dipiridamole

(PERSANTINE); warfarina (y cumarinas relacionadas), heparina; inhibidores directos de la trombina, tales como lepirudina, bivalirudina, apixabán, LOVENOX (enoxaparina); y compuestos moleculares pequeños que interfieren directamente con la acción enzimática de factores de coagulación particulares (por ejemplo, el rivaroxabán, que interfiere con el factor Xa). Estos y otros agentes terapéuticos y modificaciones conductuales se conocen en la técnica y se usan para tratar una enfermedad o afección de FXI en un sujeto y pueden administrarse a un sujeto en combinación con la administración de uno o más agentes de ARNbc de FXI de la invención para tratar la enfermedad o afección de FXI. Un agente de ARNbc de FXI de la invención administrado a una célula o sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI puede actuar de manera sinérgica con uno o más agentes o actividades terapéuticos y aumentar la eficacia de los uno o más agentes o actividades terapéuticos y/o aumentar la eficacia del agente de ARNbc de FXI en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI.

Los métodos de tratamiento de la invención que incluyen la administración de un agente de ARNbc de FXI pueden usarse antes de la aparición de una enfermedad o afección asociada a FXI y/o cuando una enfermedad o afección asociada a FXI está presente, incluso en una fase temprana, una fase media y una fase tardía de la enfermedad o afección y todos los momentos anteriores y posteriores a cualquiera de estas fases. Los métodos de la invención también pueden ser para tratar a sujetos que han sido tratados anteriormente para una enfermedad o afección asociada a FXI con uno o más agentes terapéuticos y/o actividades terapéuticas que no tuvieron éxito, tuvieron un éxito mínimo, y/o que ya no tienen éxito en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI

en el sujeto.

ARNbc codificados por vectores

En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI puede suministrarse dentro de una célula usando un vector. Las unidades de transcripción del agente de ARNbc de FXI pueden incluirse en un vector de ADN o ARN. La preparación y el uso de dichos vectores que codifican transgenes para suministrar secuencias dentro de una célula o sujeto se conocen bien en la técnica. Los vectores pueden usarse en métodos de la invención que dan como resultado la expresión transitoria de ARNbc de FXI, por ejemplo, durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más semanas. La longitud de la expresión transitoria puede determinarse usando métodos habituales basados en elementos tales como, pero sin limitación, la construcción vectorial específica seleccionada y la célula y/o tejido diana. Dichos transgenes pueden introducirse en forma de una construcción lineal, un plásmido circular o un vector vírico, que puede ser un vector integrador o no integrador. El transgén también puede construirse para que pueda heredarse en forma de un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92: 1292).

Una cadena o cadenas individuales de un agente de ARNbc de FXI pueden transcribirse a partir de un promotor en un vector de expresión. Cuando dos cadenas separadas han de expresarse para generar, por ejemplo, un ARNbc, dos vectores de expresión separados pueden cointroducirse en una célula usando medios tales como la transfección o la infección. En determinadas realizaciones, cada cadena individual de un agente de ARNbc de FXI de la invención puede ser transcrita por promotores que están ambos incluidos en el

mismo vector de expresión. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI se expresa en forma de polinucleótidos de repetición invertidos unidos por una secuencia polinucleotídica enlazadora de manera que el agente de ARNbc de FXI tiene una estructura de tallo y bucle.

5 Son ejemplos no limitantes de vectores de expresión de ARN los plásmidos de ADN o los vectores víricos. Los vectores de expresión útiles en las realizaciones de la invención pueden ser compatibles con células eucariotas. Los vectores de expresión de células eucariotas se usan habitualmente en la técnica y están disponibles en diversas fuentes comerciales. El suministro de vectores
10 que expresan ARNbc de FXI puede ser sistémico, tal como mediante administración intravenosa o intramuscular, mediante administración a células diana explantadas de un sujeto, seguida de reintroducción en el sujeto, o mediante cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

15 Los sistemas de vectores víricos que pueden incluirse en una realización de un método de la invención incluyen, pero sin limitación, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, incluyendo, pero sin limitación, vectores lentivíricos, virus de la leucemia murina de Moloney, etc.; (c) vectores de virus adenoasociados; (d) vectores de virus del herpes simple; (e) vectores de SV 40;
20 (f) vectores de virus del poliovirus; (g) vectores de virus del papiloma; (h) vectores de picornavirus; (i) vectores de virus de la viruela tales como un ortopox, por ejemplo, vectores de virus vaccinia o avipox, por ejemplo, viruela del canario o viruela aviar; y (j) un adenovirus dependiente de auxiliar o sin intestino. Las construcciones para la expresión recombinante de un agente de ARNbc de FXI
25 pueden incluir elementos reguladores, tales como promotores, potenciadores,

etc., que pueden seleccionarse de manera que proporcionen una expresión constitutiva o regulada/inducible. Los sistemas de vectores víricos, y el uso de promotores y potenciadores, etc. son habituales en la técnica y pueden usarse junto con los métodos y composiciones descritos en el presente documento.

5 Determinadas realizaciones de la invención incluyen el uso de vectores víricos para el suministro de agentes de ARNbc de FXI dentro de células. Numerosos sistemas de suministro basados en adenovirus se usan habitualmente en la técnica para suministrar a, por ejemplo, pulmón, hígado, el sistema nervioso central, células endoteliales y músculo. Son ejemplos no
10 limitantes de vectores víricos que pueden usarse en los métodos de la invención: vectores de AAV, un virus de la viruela, tal como el virus vaccinia, a virus Ankara modificado (MVA), NYVAC, un avipox tal como viruela aviar o viruela del canario.

 Determinadas realizaciones de la invención incluyen métodos de suministro de agentes de ARNbc de FXI dentro de células usando un vector y
15 dichos vectores pueden estar en un portador farmacéuticamente aceptable que puede incluir, pero no necesariamente, una matriz de liberación lenta en la que se incluye el vehículo de suministro génico. En algunas realizaciones, un vector para suministrar un ARNbc de FXI puede producirse a partir de una célula recombinante, y una composición farmacéutica de la invención puede incluir una
20 o más células que produjeron el sistema de suministro de ARNbc de FXI.

Composiciones farmacéuticas que contienen agentes de ARNbc o ARNmc de FXI

 Determinadas realizaciones de la invención incluyen el uso de
25 composiciones farmacéuticas que contienen un agente de ARNbc de FXI o

agente polinucleotídico antisentido de FXI y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que contiene el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede usarse en métodos de la invención para reducir la expresión del gen de FXI y la actividad de FXI en una

5 célula y es útil para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI. Dichas composiciones farmacéuticas pueden formularse basándose en el modo de suministro. Son ejemplos no limitantes de formulaciones para modos de suministro: una composición formulada para el suministro subcutáneo, una composición formulada para la administración sistémica a través de suministro

10 parenteral, una composición formulada para el suministro intravenoso (IV), una composición formulada para el suministro intratecal, una composición formulada para el suministro directo dentro del cerebro, etc. La administración de una composición farmacéutica de la invención para suministrar un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI dentro de una célula puede

15 realizarse usando uno o más medios tales como: tópico (por ejemplo, mediante un parche transdérmico), pulmonar, por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico, oral o parenteral. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial,

20 subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; subdérmica, por ejemplo, a través de un dispositivo implantado; o intracraneal, por ejemplo, mediante administración intraparenquimatosa, intratecal o intraventricular. Un agente de ARNbc de FXI o un agente polinucleotídico antisentido de FXI también puede suministrarse directamente a un tejido diana, por ejemplo, directamente dentro

25 del hígado, directamente dentro de un riñón, etc. Se entenderá que "suministrar

un agente de ARNbc de FXI" o "suministrar un agente polinucleotídico antisentido de FXI" dentro de una célula abarca suministrar un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI, respectivamente, directamente, así como expresar un agente de ARNbc de FXI en una célula a partir de un vector codificante que se suministra dentro de una célula, o mediante cualquier medio adecuado con el que el agente de ARNbc de FXI o polinucleótido antisentido de FXI consiga estar presente en una célula. La preparación y el uso de formulaciones y medios para suministrar ARN inhibidores se conocen bien y se usan habitualmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador para la administración de un agente terapéutico. Dichos portadores incluyen, pero sin limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. La expresión excluye específicamente el medio de cultivo celular. Para fármacos administrados por vía oral, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el

agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. A continuación en el presente documento se describen adicionalmente agentes que se incluyen en formulaciones farmacéuticas.

Como se usan en el presente documento, expresiones tales como: "cantidad farmacológicamente eficaz". "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se refieren a la cantidad de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo previsto. Por ejemplo, si un tratamiento clínico dado se considera eficaz cuando se produce una reducción de al menos el 10 % de un parámetro medible asociado a una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el tratamiento de esa enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para efectuar una reducción de al menos el 10 % en ese parámetro. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede reducir los niveles de polipéptido FXI en al menos el 10 %.

20

Cantidades eficaces

Los métodos de la invención, en algunos aspectos, comprenden poner en contacto una célula con un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI en una cantidad eficaz para reducir la expresión del gen de FXI en la célula puesta en contacto. Determinadas realizaciones de métodos de

25

la invención comprenden administrar un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI a un sujeto en una cantidad eficaz para reducir la expresión del gen de FXI y tratar una enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto. Una "cantidad eficaz" utilizada en términos de reducción de la expresión de FXI y/o para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI, es una cantidad necesaria o suficiente para conseguir un efecto biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI podría ser la cantidad necesaria para (i) ralentizar o detener la progresión de la enfermedad o afección; o (ii) revertir, reducir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o afección. En algunos aspectos de la invención, una cantidad eficaz es la cantidad de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI que cuando se administra a un sujeto que necesita un tratamiento de una enfermedad o afección asociada a FXI, da como resultado una respuesta terapéutica que previene y/o trata la enfermedad o afección. De acuerdo con algunos aspectos de la invención, una cantidad eficaz es aquella cantidad de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención que cuando se combina o coadministra con otro tratamiento terapéutico para una enfermedad o afección asociada a FXI, da como resultado una respuesta terapéutica que previene y/o trata la enfermedad o afección. En algunas realizaciones de la invención, un efecto biológico de tratar a un sujeto con un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención puede ser la mejoría o la eliminación absoluta de los síntomas resultantes de la enfermedad o afección asociada a FXI. En algunas realizaciones de la invención, un efecto biológico es la anulación completa de la

enfermedad o afección asociada a FXI, como se evidencia, por ejemplo, mediante una prueba diagnóstico que indique que el sujeto está libre de la enfermedad o afección asociada a FXI. Un ejemplo no limitante de un síntoma fisiológico que puede detectarse incluye una reducción del nivel de FXI en el hígado de un sujeto después de la administración de un agente de la invención. Para determinar el efecto de un agente y/o los métodos de la invención sobre una enfermedad o afección asociada a FXI, pueden usarse medios conocidos en la técnica adicionales de evaluación del estado de una enfermedad o afección asociada a FXI.

10 Normalmente, en los ensayos clínicos se determinará una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para disminuir la actividad del polipéptido de FXI a un nivel para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI, estableciendo una dosis eficaz para una población de prueba frente a una población de control en un estudio con ocultación. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz será la que dé lugar a una respuesta deseada, por ejemplo, una cantidad que disminuya una enfermedad o afección asociada a FXI en células, tejidos y/o sujetos con la enfermedad o afección. Por lo tanto, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI que puede tratarse reduciendo la actividad del polipéptido de FXI puede ser la cantidad que cuando se administra disminuye la cantidad de actividad del polipéptido FXI en el sujeto a una cantidad que es inferior a la cantidad que estaría presente en la célula, tejido y/o sujeto sin la administración del agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI. En determinados aspectos de la invención, el nivel de actividad del polipéptido de

FXI y/o expresión del gen de FXI presente en una célula, tejido y/o sujeto que no se ha puesto en contacto con o recibido un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención se denomina cantidad "control". En algunas realizaciones de métodos de la invención, una cantidad de control para un sujeto es una cantidad de pretratamiento para el sujeto, en otras palabras, un nivel en un sujeto antes de la administración de un agente de FXI puede ser un nivel de control para ese sujeto y compararse con un nivel de actividad del polipéptido de FXI y/o expresión del gen de FXI en el sujeto después de la administración de ARNip al sujeto. En el caso de tratar una enfermedad o afección asociada a FXI, la respuesta deseada puede reducir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o afección en la célula, tejido y/o sujeto. La reducción o eliminación puede ser temporal o puede ser permanente. Se entenderá que el estado de una enfermedad o afección asociada a FXI puede monitorizarse usando métodos de determinación de la actividad del polipéptido de FXI, la expresión del gen de FXI, la evaluación de los síntomas, ensayos clínicos, etc. En algunos aspectos de la invención, una respuesta deseada al tratamiento de una enfermedad o afección asociada a FXI es retrasar el inicio o incluso prevenir el inicio de la enfermedad o afección.

Una cantidad eficaz de un compuesto que disminuye la actividad del polipéptido de FXI también puede determinarse evaluando los efectos fisiológicos de la administración de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI en una célula o sujeto, tal como la disminución de una enfermedad o afección asociada a FXI después de la administración. Los ensayos y/o el control sintomático de un sujeto pueden usarse para determinar la eficacia de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido

de FXI de la invención, que puede administrarse en un compuesto farmacéutico de la invención, y determinar la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento. Un ejemplo no limitante, es que una o más pruebas conocidas del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en una muestra de sangre del animal. Otro ejemplo no limitante, es que una o más pruebas de la función hepática conocidas en la técnica pueden usarse para determinar el estado de la enfermedad o afección hepática asociada a FXI en un sujeto antes y después del tratamiento del sujeto con un agente de ARNbc de FXI de la invención.

Algunas realizaciones de la invención incluyen métodos de determinación de la eficacia de un agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención administrado a un sujeto, para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI mediante la evaluación y/o control de una o más "características fisiológicas" de la enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto. Son ejemplos no limitantes de características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a FXI el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en una muestra de plasma o de tejido, y/o la acumulación de grasa y/o la expansión de gotitas lipídicas en el hígado, etc. Se conocen en la técnica medios convencionales para determinar dichas características fisiológicas e incluyen, pero sin limitación, análisis de sangre, estudios de obtención de imágenes, examen físico, etc.

Se entenderá que la cantidad de un agente de ARNbc de FXI o agente

polinucleotídico antisentido de FXI administrado a un sujeto puede modificarse basándose, al menos en parte, en dichas determinaciones del estado de enfermedad y/o afección y/o características fisiológicas determinadas para un sujeto. La cantidad de un tratamiento puede variarse, por ejemplo, aumentando
5 o disminuyendo la cantidad de un agente de ARNbc-FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI, cambiando la composición en la que se administra el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI, respectivamente, cambiando la vía de administración, cambiando el tiempo de dosificación, etc. La cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente
10 polinucleotídico antisentido de FXI variará con la enfermedad particular que se está tratando, la edad y el estado físico del sujeto que se está tratando; la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea (en su caso), la vía específica de administración y los factores adicionales dentro del conocimiento y la experiencia del profesional sanitario. Por
15 ejemplo, una cantidad eficaz puede depender del nivel deseado de actividad del polipéptido FXI y/o expresión del gen de FXI que sea eficaz para tratar la enfermedad o afección asociada a FXI. Un experto puede determinar empíricamente una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI particular o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención para su uso en
20 métodos de la invención sin necesidad de experimentación indebida. En combinación con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, seleccionando de entre diversos agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI de la invención, y sopesando factores tales como la potencia, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la
25 gravedad de los efectos secundarios adversos y el modo de administración

preferido, puede planificarse una pauta de tratamiento profiláctico o terapéutico que sea eficaz para tratar al sujeto particular. Como se usa en realizaciones de la invención, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención puede ser aquella cantidad
5 que al entrar en contacto con una célula da como resultado un efecto biológico deseado en la célula.

Se reconocerá que el silenciamiento del gen de FXI puede determinarse en cualquier célula que exprese FXI, ya sea de forma constitutiva o mediante ingeniería genómica, y mediante cualquier ensayo adecuado. En algunas
10 realizaciones de la invención, la expresión del gen de FXI se reduce en al menos el 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % mediante la administración de un agente de ARNbc de FXI de la invención. En algunas realizaciones de la invención, la expresión del gen de FXI se reduce entre el 5 %
15 y el 10 %, el 5 % y el 25 %, el 10% y el 50%, el 10% y el 75%, el 25% y el 75%, el 25 % y el 100 % o el 50 % y el 100 % mediante la administración de un agente de ARNbc de FXI de la invención.

Dosificación

20 Se suministran agentes de ARNbc de FXI y agentes polinucleotídicos antisentido de FXI en composiciones farmacéuticas en dosificaciones suficientes para inhibir la expresión de los genes de FXI. En determinadas realizaciones de la invención, una dosis del agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI está en un intervalo de 0,01 a 200,0 miligramos por kilogramo
25 de peso corporal del receptor al día, generalmente en el intervalo de 1 a 50 mg

por kilogramo de peso corporal, de 5 a 40 mg/kg de peso corporal, de 10 a 30 mg/kg de peso corporal, de 1 a 20 mg/kg de peso corporal, de 1 a 10 mg/kg de peso corporal, de 4 a 15 mg/kg de peso corporal al día, ambos inclusive. Por ejemplo, el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI

5 puede administrarse en una cantidad que es de aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg, 2,9 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,1 mg/kg,

10 3,2 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,4 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,7 mg/kg, 3,8 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4 mg/kg, 4,1 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,3 mg/kg, 4,4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,6 mg/kg, 4,7 mg/kg, 4,8 mg/kg, 4,9 mg/kg, 5 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,2 mg/kg, 5,3 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,5 mg/kg, 5,6 mg/kg, 5,7 mg/kg, 5,8 mg/kg, 5,9 mg/kg, 6 mg/kg, 6,1 mg/kg, 6,2 mg/kg, 6,3 mg/kg, 6,4 mg/kg, 6,5 mg/kg, 6,6 mg/kg,

15 6,7 mg/kg, 6,8 mg/kg, 6,9 mg/kg, 7 mg/kg, 7,1 mg/kg, 7,2 mg/kg, 7,3 mg/kg, 7,4 mg/kg, 7,5 mg/kg, 7,6 mg/kg, 7,7 mg/kg, 7,8 mg/kg, 7,9 mg/kg, 8 mg/kg, 8,1 mg/kg, 8,2 mg/kg, 8,3 mg/kg, 8,4 mg/kg, 8,5 mg/kg, 8,6 mg/kg, 8,7 mg/kg, 8,8 mg/kg, 8,9 mg/kg, 9 mg/kg, 9,1 mg/kg, 9,2 mg/kg, 9,3 mg/kg, 9,4 mg/kg, 9,5 mg/kg, 9,6 mg/kg, 9,7 mg/kg, 9,8 mg/kg, 9,9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg,

20 12 mg/kg, 13mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42 mg/kg, 43mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg,

25 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, a 50 mg/kg corporal por dosis única.

En la determinación de la dosificación y el momento de suministro de un agente de ARNbc de FXI de la invención pueden considerarse diversos factores. La cantidad absoluta de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI suministrado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo un tratamiento simultáneo, el número de dosis y los parámetros individuales del sujeto, incluyendo la edad, el estado físico, la estatura y el peso. Estos factores son bien conocidos por los expertos habituales en la materia y pueden abordarse simplemente con experimentación habitual. En algunas realizaciones, puede usarse una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con el buen criterio médico.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención pueden incluir la administración a un sujeto de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI. En algunos casos, un compuesto farmacéutico, (por ejemplo, que comprenda un agente de ARNbc de FXI o que comprenda un agente polinucleotídico antisentido de FXI) puede administrarse a un sujeto al menos diariamente, cada dos días, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, etc. Las dosis pueden administrarse una vez al día o más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más veces en un período de 24 horas. Una composición farmacéutica de la invención puede administrarse una vez al día, o el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede administrarse en forma de dos, tres o más subdosis a intervalos adecuados a lo largo del día o incluso usando infusión continua o suministro a través de una formulación de liberación controlada. En algunas realizaciones de métodos de la invención, una composición farmacéutica de la invención se administra a un sujeto una o más veces al día, una o más veces por semana,

una o más veces al mes o una o más veces al año.

Los métodos de la invención, en algunos aspectos, incluyen la administración de un compuesto farmacéutico solo, en combinación con uno o más agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI, y/o en combinación con otras terapias farmacológicas o actividades o pautas de tratamiento que se administran a sujetos con una enfermedad o afección asociada a FXI. Los compuestos farmacéuticos pueden administrarse en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas utilizadas en los métodos de la invención pueden ser estériles y contener una cantidad de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI que reducirá la actividad de un polipéptido FXI a un nivel suficiente para producir la respuesta deseada en una unidad de peso o volumen adecuada para la administración a un sujeto. Una dosis administrada a un sujeto de una composición farmacéutica que incluye un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para reducir la actividad de la proteína FXI puede elegirse de acuerdo con diferentes parámetros, en particular, de acuerdo con el modo de administración utilizado y el estado del sujeto. Otros factores incluyen el período de tratamiento deseado. En caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a las dosis iniciales aplicadas, pueden emplearse dosis más altas (o dosis eficazmente más altas por una vía de suministro más localizada diferente) en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente.

Tratamiento

Pueden tratarse enfermedades y afecciones asociadas a FXI en las que una disminución del nivel y/o actividad del polipéptido FXI es eficaz para tratar la enfermedad o afección, usando métodos y agentes de ARNbc de FXI de la

invención para inhibir la expresión de FXI. Los ejemplos de enfermedades y afecciones que pueden tratarse con un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención y un método de tratamiento de la invención, incluyen, pero sin limitación, una enfermedad tromboembólica, la afección tromboembólica es trombosis venosa profunda, trombosis venosa o 5 arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT), incluyendo la trombosis asociada a la diálisis u otra afección procoagulante. También se proporcionan métodos útiles para tratar, prevenir o mejorar una afección 10 tromboembólica sin aumentar el riesgo de hemorragia en un individuo. En determinadas realizaciones, el individuo está en riesgo de una enfermedad tromboembólica, incluyendo, pero sin limitación, infarto, trombosis, embolia, tromboembolia tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus. Dichas enfermedades, trastornos y afecciones pueden 15 tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Algunos factores de riesgo y causas de desarrollo de un cuadro tromboembólico incluyen inmovilidad, cirugía (particularmente cirugía ortopédica), diálisis, neoplasia maligna, gestación, edad madura, uso de anticonceptivos orales, fibrilación auricular, afección tromboembólica previa, enfermedad inflamatoria crónica, 20 trastornos protrombóticos de la coagulación hereditarios o adquiridos y trombosis asociada a enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal (ERT). Algunas de las consecuencias asociadas al desarrollo de una afección tromboembólica incluyen la disminución del flujo sanguíneo a través de un vaso afectado, la muerte del tejido y la muerte. Dichas enfermedades y afecciones 25 pueden denominarse en el presente documento "enfermedades y afecciones

asociadas a FXI" y "enfermedades y afecciones provocadas y/o moduladas por FXI".

En determinados aspectos de la invención, se puede administrar a un sujeto un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención en un momento que es uno o más de entre antes o después del diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a FXI. En algunos aspectos de la invención, un sujeto está en riesgo de tener o desarrollar una enfermedad o afección asociada a FXI. Un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada a FXI es el que tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección asociada a FXI, en comparación con un riesgo de control de desarrollar la enfermedad o afección asociada a FXI. En algunas realizaciones de la invención, un nivel de riesgo puede ser estadísticamente significativo en comparación con un nivel de riesgo de control. Un sujeto en riesgo puede incluir, por ejemplo, un sujeto que es o será, un sujeto que tiene una enfermedad preexistente y/o una anomalía genética que hace que el sujeto sea más susceptible a una enfermedad o afección asociada a FXI que un sujeto de control sin la enfermedad preexistente o anomalía genética; un sujeto que tiene antecedentes médicos familiares y/o personales de la enfermedad o afección asociada a FXI; y un sujeto que ha sido tratado anteriormente para una enfermedad o afección asociada a FXI. Se entenderá que una enfermedad preexistente y/o anomalía genética que hace que al sujeto sea más susceptible a una enfermedad o afección asociada a FXI, puede ser una enfermedad o anomalía genética que, cuando está presente, se ha identificado anteriormente que tiene una relación correlativa con una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad o afección asociada a FXI.

Se entenderá que un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede administrarse a un sujeto basándose en el estado médico del sujeto individual. Por ejemplo, un profesional sanitario que atiende a un sujeto puede evaluar el nivel de FXI medido en una muestra obtenida de un sujeto y determinar que es deseable reducir el nivel de FXI del sujeto, mediante la administración de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención. En este ejemplo, el nivel de FXI puede considerarse una característica fisiológica de una afección asociada a FXI, incluso si no se diagnostica que el sujeto tiene una enfermedad asociada a FXI tal como una desvelada en el presente documento. Un profesional sanitario puede controlar los cambios en el nivel de FXI del sujeto, como medida de la eficacia del agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI administrado de la invención. En un ejemplo no limitante, una muestra biológica, tal como una muestra de sangre o suero, puede obtenerse de un sujeto y determinarse en la muestra un nivel de FXI para el sujeto. Se administra al sujeto un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI y se obtiene una muestra de sangre o hígado del sujeto después de la administración y se determina el nivel de FXI usando la muestra, y los resultados se comparan con los resultados determinados en la muestra del sujeto previa a la administración (anterior). Una reducción en el nivel de FXI del sujeto en la muestra posterior en comparación con el nivel previo a la administración indica la eficacia del agente de ARNbc de FXI administrado o agente polinucleotídico antisentido de FXI en la reducción del nivel de lípidos en el sujeto.

Determinadas realizaciones de métodos de la invención incluyen ajustar un tratamiento que incluye administrar un agente de ARNbc o un agente

polinucleotídico antisentido de FXI de la invención a un sujeto basándose al menos en parte en la evaluación de un cambio en una o más de las características fisiológicas del sujeto de una enfermedad o afección asociada a FXI resultante del tratamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, un efecto de un agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI administrado de la invención puede determinarse para un sujeto y usarse para ayudar a ajustar una cantidad de un agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención administrado posteriormente al sujeto. En un ejemplo no limitante, se administra a un sujeto un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención, el nivel de FXI del sujeto se determina después la administración, y se basa, al menos en parte, en el nivel determinado, se determina que es deseable una mayor cantidad del agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI con el fin de aumentar el efecto fisiológico del agente administrado, por ejemplo, para reducir o reducir adicionalmente el nivel de FXI del sujeto. En otro ejemplo no limitante, se administra a un sujeto un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención, el nivel de FXI del sujeto se determina después la administración y se basa, al menos en parte, en el nivel determinado, es deseable administrar al sujeto una cantidad menor del agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI.

Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención incluyen evaluar un cambio en una o más características fisiológicas resultantes del tratamiento previo de un sujeto para ajustar una cantidad de un agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención administrado posteriormente al sujeto. Algunas realizaciones de métodos de la invención incluyen 1, 2, 3, 4,

5, 6 o más determinaciones de una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a FXI para evaluar y/o controlar la eficacia de un agente de ARNbc de FXI administrado o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención, y opcionalmente usar las determinaciones para ajustar uno o más de

5 entre: una dosis, pauta de administración y/o frecuencia de administración de un agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI en un sujeto. En algunas realizaciones de métodos de la invención, un resultado deseado de la administración de una cantidad eficaz de un agente de ARNbc o agente

10 polinucleotídico antisentido de FXI de la invención a un sujeto es una reducción del nivel de ARNm de FXI del sujeto, el nivel de proteína FXI en el sujeto o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en una muestra de plasma o de tejido, y/o la acumulación

15 de grasa y/o la expansión de gotitas lipídicas en el hígado, etc., en comparación con un nivel anterior determinado para el sujeto o con un nivel de control.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento", cuando se usan con respecto a una enfermedad o afección asociada a FXI, puede referirse a un tratamiento profiláctico que disminuye la

20 probabilidad de que un sujeto desarrolle la enfermedad o afección asociada a FXI, y también puede referirse a un tratamiento después de que el sujeto haya desarrollado una enfermedad o afección asociada a FXI con el fin de eliminar o reducir el nivel de la enfermedad o afección asociada a FXI, evitar que la enfermedad o afección asociada a FXI se vuelva más avanzada (por ejemplo,

25 más grave) y/o ralentizar la progresión de la enfermedad o afección asociada a

FXI en un sujeto en comparación con el sujeto en ausencia de la terapia para reducir la actividad en el sujeto del polipéptido FXI.

Determinadas realizaciones de agentes, composiciones y métodos de la invención pueden usarse para inhibir la expresión del gen de FXI. Como se usa
5 en el presente documento en referencia a la expresión de un gen de FXI, las expresiones "inhibir", "silenciar", "reducir", "regular negativamente". e "inactivar" se refieren a la expresión del gen de FXI, medida mediante uno o más de entre: un nivel de ARN transcrito a partir del gen, un nivel de actividad de FXI expresado y un nivel de polipéptido FXI, proteína o subunidad proteica traducidos a partir
10 del ARNm en una célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto en el que se transcribe el gen de FXI, se reducen cuando la célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto se pone en contacto con (por ejemplo, se trata con) un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención, en comparación con un nivel de control de ARN transcrito a partir del gen de FXI,
15 un nivel de actividad de FXI expresado o un nivel de FXI traducido a partir del ARNM, respectivamente. En algunas realizaciones, un nivel de control es un nivel en una célula, tejido, órgano o sujeto que no se ha puesto en contacto con (por ejemplo, tratado con) el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI.

20

Métodos de administración

Se dispone de una diversidad de vías de administración para un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para su uso en los métodos de la invención. El modo de suministro seleccionado dependerá, al
25 menos en parte, de la afección particular que se esté tratando y de la dosis

necesaria para la eficacia terapéutica. Los métodos de la presente invención, en términos generales, pueden ponerse en práctica usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles eficaces de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a FXI sin provocar efectos adversos clínicamente inaceptables. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede administrarse por vía oral, entérica, mucosa, subcutánea y/o parenteral. El término "parenteral" incluye técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intravenosas, intratecales, intramusculares, intraperitoneales e intraesternales. Otras vías incluyen, pero sin limitación, la nasal (por ejemplo, a través de una sonda gastro-nasal), dérmica, vaginal, rectal, sublingual e inhalación. Las vías de suministro de la invención pueden incluir la vía intratecal, intraventricular o intracraneal. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede colocarse dentro de una matriz de liberación lenta y administrarse mediante la colocación de la matriz en el sujeto. En algunos aspectos de la invención, puede suministrarse un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI a una célula del sujeto usando nanopartículas recubiertas con un agente de suministro dirigido a una célula u orgánulo específico. Se conocen en la técnica diversos medios, métodos y agentes de suministro. En el presente documento se proporcionan adicionalmente ejemplos no limitantes de métodos de suministro y agentes de suministro. En algunos aspectos de la invención, el término "suministrar" en referencia a un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede significar la administración a una célula o sujeto de una o más secuencias "desnudas" del

agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI y, en determinados aspectos de la invención, "suministrar" significa la administración a una célula o sujeto a través de medios de transfección, suministrar una célula que contiene un agente ARNbc FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI a un sujeto, suministrar un vector que codifica un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI dentro de una célula y/o sujeto, etc. El suministro de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI usando un medio de transfección puede incluir la administración de un vector a una célula y/o sujeto.

En algunos métodos de la invención, uno o más agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI pueden administrarse en formulaciones, que pueden administrarse en soluciones farmacéuticamente aceptables, que habitualmente pueden contener concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes tamponantes, conservantes, portadores compatibles, adyuvantes y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede formularse con otro agente terapéutico para su administración simultánea. De acuerdo con los métodos de la invención, puede administrarse un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI en una composición farmacéutica. En general, una composición farmacéutica comprende un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI y, opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Como se usa en el presente documento, un portador farmacéuticamente aceptable significa un

material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos, por ejemplo, la capacidad del agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI para inhibir la expresión del gen de FXI en una célula o sujeto. Se conocen en la técnica numerosos métodos para
5 administrar y suministrar agentes de ARNbc o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI para su uso terapéutico y pueden utilizarse en los métodos de la invención.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos
10 en la técnica. Se describen portadores farmacéuticamente aceptables de ejemplo en la Pat. de los EE.UU. N.º 5.211.657 y los expertos en la materia conocen otros. Dichas preparaciones pueden contener habitualmente sal, agentes tamponantes, conservantes, portadores compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser
15 farmacéuticamente aceptables, pero pueden usarse sales no farmacéuticamente aceptables convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no se excluyen del alcance de la invención. Dichas sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico,
20 bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Además, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, sales de potasio o calcio.

Algunas realizaciones de métodos de la invención incluyen la administración
25 de uno o más agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido

de FXI directamente a un tejido. En algunas realizaciones, el tejido al que se administra el compuesto es un tejido en el que está presente o en el que es probable que surja la enfermedad o afección asociada a FXI, cuyos ejemplos no limitantes son el hígado o el riñón. La administración tisular directa puede
5 conseguirse mediante inyección directa u otros medios. Muchos compuestos suministrados por vía oral viajan de forma natural hacia y a través del hígado y los riñones y algunas realizaciones de los métodos de tratamiento de la invención incluyen la administración oral de uno o más agentes de ARNbc de FXI a un sujeto. Los agentes ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI,
10 solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, pueden administrarse una sola vez o, como alternativa, pueden administrarse en una pluralidad de administraciones. Si se administra múltiples veces, el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI pueden administrarse por diferentes vías. Por ejemplo, aunque sin pretender ser limitantes, una primera
15 administración (o varias primeras administraciones) puede realizarse por vía subcutánea y una o más administraciones adicionales pueden ser administraciones orales y/o sistémicas.

Para las realizaciones de la invención en las que es deseable administrar un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI por vía
20 sistémica, el agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI puede formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección intravenosa en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con o sin conservante
25 añadido. Las formulaciones del agente de ARNbc de FXI (también denominadas

composiciones farmacéuticas) pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

- 5 Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones estériles. Son ejemplos de disolventes no acuosos propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas,
- 10 emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medio tamponado. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer o aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer) y
- 15 similares. También puede haber presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes y similares. Otras formas de administración darán como resultado dosis más bajas, tales como la administración intravenosa. En caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a las dosis iniciales aplicadas, pueden
- 20 emplearse dosis más altas (o dosis eficazmente más altas por una vía de suministro diferente, más localizada) en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente. Pueden usarse múltiples dosis al día según sea necesario para conseguir niveles sistémicos o locales adecuados de uno o más agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI y para conseguir
- 25 una reducción adecuada de la actividad de la proteína FXI.

En otras realizaciones adicionales, los métodos de la invención incluyen el uso de un vehículo de suministro tal como una micropartícula, nanopartícula o implante biocompatible adecuado para su implantación en un receptor, por ejemplo, un sujeto. Se describen implantes bioerosionables de ejemplo que
5 pueden ser útiles de acuerdo con este método en la Publicación PCT N.º WO 95/24929 (incorporada por referencia en el presente documento), que describe una matriz polimérica biocompatible y biodegradable para contener una macromolécula biológica.

Tanto las matrices poliméricas no biodegradables como las biodegradables
10 pueden usarse en los métodos de la invención para suministrar uno o más agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI a un sujeto. En algunas realizaciones, una matriz puede ser biodegradable. Los polímeros de matriz pueden ser naturales o de síntesis. Puede seleccionarse un polímero basándose en el período de tiempo durante el cual se desea la
15 liberación, generalmente en el orden de unas pocas horas a un año o más. Normalmente, puede usarse la liberación durante un período que varía de unas pocas horas a entre tres y doce meses. Opcionalmente, el polímero se presenta en forma de un hidrogel que puede absorber hasta aproximadamente el 90 % de su peso en agua y, además, opcionalmente está reticulado con iones
20 multivalentes u otros polímeros.

En general, en algunas realizaciones de la invención, los agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI pueden suministrarse usando el implante bioerosionable por vía de difusión, o por degradación de la matriz polimérica. Se conocen bien en la técnica polímeros sintéticos de ejemplo
25 para dicho uso. Pueden usarse polímeros biodegradables y polímeros no

biodegradables para el suministro de agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI usando métodos conocidos en la técnica. También pueden usarse polímeros bioadhesivos tales como hidrogeles bioerosionables (véase H. S. Sawhney, C. P. Pathak y J. A. Hubell en *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587, cuyo contenido se incorporan por referencia en el presente documento) para suministrar agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a FXI. Otros sistemas de suministro adecuados pueden incluir sistemas de suministro de liberación prolongada, sistemas de liberación retardada o de liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar la administración repetida de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI, aumentando la comodidad para el sujeto y el profesional sanitario. Hay disponibles muchos tipos de sistemas de suministro de liberación y son conocidos por los expertos en la materia. (Véanse, por ejemplo: las Pat. de los EE.UU. N.º 5.075.109; 4.452.775; 4.675.189; 5.736.152; 3.854.480; 5.133.974; y 5.407.686 (cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia). Además, pueden usarse sistemas de suministro de hardware basado en bombas, algunos de los cuales están adaptados para implantación.

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser adecuado para el tratamiento profiláctico de sujetos y para sujetos en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada a FXI recurrente. Liberación a largo plazo, como se usa en el presente documento, significa que el implante se construye y dispone para suministrar un nivel terapéutico de un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI durante al menos hasta 10 días, 20 días, 30 días, 60 días, 90 días, seis meses, un año o más. Los implantes

de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

Las formulaciones terapéuticas de agentes de ARNbc de FXI o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI pueden prepararse para su almacenamiento mezclando la molécula o compuesto que tenga el grado de pureza deseado con portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes o estabilizantes opcionales [*Remington's Pharmaceutical Sciences* 21.^a edición, (2006)], en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los portadores, excipientes y/o estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol (PEG).

Células, sujetos y controles

Los métodos de la invención pueden usarse junto con células, tejidos, órganos y/o sujetos. En algunos aspectos de la invención, un sujeto es un ser humano o un mamífero vertebrado, incluyendo, pero sin limitación, un perro, gato, caballo, vaca, cabra, ratón, rata y primate, por ejemplo, mono. Por lo tanto, la invención puede usarse para tratar enfermedades o afecciones asociadas a FXI en sujetos humanos y no humanos. En algunos aspectos de la invención un sujeto puede ser un animal de granja, un animal de zoo, un animal domesticado o no domesticado y los métodos de la invención pueden usarse en pautas de prevención y tratamiento veterinarias. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un ser humano y los métodos de la invención pueden usarse en pautas de prevención y tratamiento humanas.

Son ejemplos no limitantes de sujetos a los que puede aplicarse la presente invención sujetos a los que se les diagnostica, se sospecha que padecen o están en riesgo de padecer, una enfermedad o afección asociada a una expresión y/o actividad de FXI superior a la deseable, también denominada "niveles elevados de expresión de FXI". En otra parte del presente documento se describen ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones asociadas a niveles de expresión y/o actividad de FXI superiores a los deseables. Los métodos de la invención pueden aplicarse a un sujeto al que, en el momento del tratamiento, se le ha diagnosticado la enfermedad o afección asociada a una expresión y/o actividad de FXI superior a la deseable, o a un sujeto que se considera que está en riesgo de padecer o desarrollar una enfermedad o afección asociada a una expresión y/o actividad de FXI superior a la deseable. En algunos aspectos de la invención, una enfermedad o afección asociada a un nivel de expresión y/o

actividad de FXI superior al deseable es una enfermedad o afección aguda, y en determinados aspectos de la invención, una enfermedad o afección asociada a un nivel de expresión y/o actividad de FXI superior al deseable es una enfermedad o afección crónica.

5 En un ejemplo no limitante, un agente de ARNbc de FXI de la invención se administra a un sujeto al que se le ha diagnosticado, que se sospecha que tiene o está en riesgo de tener, hipercolesterolemia resistente a las estatinas, que es una enfermedad en la que es deseable reducir la expresión de FXI. Los métodos de la invención pueden aplicarse al sujeto al que, en el momento del tratamiento,
10 se le ha diagnosticado la enfermedad o afección, o a un sujeto que se considera que está en riesgo de padecer o desarrollar la enfermedad o afección.

En otro ejemplo no limitante, un agente de ARNbc de FXI de la invención se administra a un sujeto al que se le ha diagnosticado, que se sospecha que tiene o está en riesgo de tener, hiperlipidemia, que es una enfermedad en la que es
15 deseable reducir la expresión de FXI. Los métodos de la invención pueden aplicarse al sujeto al que, en el momento del tratamiento, se le ha diagnosticado la enfermedad o afección, o a un sujeto que se considera que está en riesgo de padecer o desarrollar la enfermedad o afección.

Las células a las que pueden aplicarse los métodos de la invención incluyen
20 células que son células *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*. Las células pueden estar en un sujeto, en cultivo y/o en suspensión, o en cualquier otro estado o condición adecuados. Una célula a la que puede aplicarse un método de la invención puede ser una célula hepática, un hepatocito, una célula cardíaca, una célula pancreática, una célula cardiovascular, célula renal u otro tipo de célula de
25 vertebrado, incluyendo células de mamíferos humanos y no humanos. En

determinados aspectos de la invención, una célula a la que pueden aplicarse los métodos de la invención es una célula sana, normal, que no se sabe si es una célula enferma. En determinadas realizaciones de la invención, una célula a la que se aplican los métodos y composiciones de la invención es una célula
5 hepática, un hepatocito, una célula cardíaca, una célula pancreática, una célula cardiovascular y/o una célula renal. En determinados aspectos de la invención, una célula de control es una célula normal, pero se entenderá que una célula que tiene una enfermedad o afección también puede servir como célula de control en circunstancias particulares, por ejemplo, para comparar los resultados
10 en una célula tratada que tiene una enfermedad o afección frente a una célula sin tratar que tiene la enfermedad o afección, etc.

Puede determinarse el nivel de la actividad del polipéptido FXI y compararse con el nivel de control de la actividad del polipéptido FXI, de acuerdo con los métodos de la invención. Un control puede ser un valor predeterminado,
15 que puede adoptar diversas formas. Puede ser un único valor de corte, tales como la mediana o la media. Puede establecerse a partir de grupos comparativos, tal como en grupos con niveles normales de polipéptido FXI y/o actividad del polipéptido FXI y grupos con niveles aumentados de polipéptido FXI y/o actividad del polipéptido FXI. Otro ejemplo no limitante de grupos comparativos puede ser
20 los grupos que tienen uno o más síntomas o un diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a FXI; grupos que no tienen uno o más síntomas o un diagnóstico de la enfermedad o afección; grupos de sujetos a los que se les ha administrado un tratamiento de ARNip de la invención; grupos de sujetos a los que no se les ha administrado un tratamiento de ARNip de la invención.
25 Normalmente, un control puede basarse en individuos normales aparentemente

sanos en una franja de edad adecuada o en células aparentemente sanas. Se entenderá que los controles de acuerdo con la invención pueden ser, además de los valores predeterminados, muestras de materiales probados en paralelo con los materiales experimentales. Los ejemplos incluyen muestras de poblaciones de control o muestras de control generadas a través de la fabricación que se probarán en paralelo con las muestras experimentales. En algunas realizaciones de la invención, un control puede incluir una célula o un sujeto no puesto en contacto o tratado con un agente de ARNbc de FXI de la invención y, en dichos casos, un nivel de control de polipéptido FXI y/o actividad de polipéptido FXI puede compararse con un nivel de polipéptido FXI y/o actividad de polipéptido FXI en una célula o sujeto en contacto con un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención.

En algunas realizaciones de la invención, un nivel de polipéptido FXI determinado para un sujeto puede ser un nivel de control con el que se compara un nivel de polipéptido FXI determinado para el mismo sujeto en un momento diferente. En un ejemplo no limitante, se determina un nivel de FXI en una muestra biológica obtenida de un sujeto al que no se le ha administrado un tratamiento de FXI de la invención. En algunas realizaciones, la muestra biológica es una muestra de suero. En algunas realizaciones, la muestra biológica es una muestra de hígado. El nivel de polipéptido FXI determinado en la muestra obtenida del sujeto puede servir como valor basal o de control para el sujeto. Después de una o más administraciones de un agente de ARNbc de FXI al sujeto en un método de tratamiento de la invención, pueden obtenerse una o más muestras de suero adicionales del sujeto y el nivel de polipéptido FXI en la muestra o muestras posteriores puede compararse con el nivel de control/basal

del sujeto. Estas comparaciones pueden usarse para evaluar el inicio, la progresión o la recesión de una enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto. Por ejemplo, un nivel de polipéptido FXI en la muestra basal obtenida del sujeto que es superior a un nivel obtenido del mismo sujeto después de que al
5 sujeto se le haya administrado un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención indica regresión de la enfermedad o afección asociada a FXI e indica eficacia del agente de ARNbc de FXI administrado de la invención para el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI.

10 En algunos aspectos de la invención, los valores de uno o más de un nivel de polipéptido FXI y/o actividad de polipéptido FXI determinados para un sujeto pueden servir como valores de control para la comparación posterior de los niveles de polipéptido FXI y/o actividad de FXI, en ese mismo sujeto, permitiendo de este modo la evaluación de los cambios con respecto a una actividad "basal"
15 del polipéptido FXI en un sujeto. Por lo tanto, un nivel inicial de polipéptido FXI y/o nivel inicial de actividad de polipéptido FXI pueden estar presentes y/o determinarse en un sujeto y los métodos y compuestos de la invención pueden usarse para disminuir el nivel de polipéptido FXI y/o actividad de polipéptido FXI en el sujeto, sirviendo el nivel inicial como nivel de control para ese sujeto.

20 Usando los métodos de la invención, pueden administrarse a un sujeto agentes de ARNbc de FXI y/o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI de la invención. La eficacia de la administración y el tratamiento de la invención puede evaluarse cuando el nivel de polipéptido FXI en una muestra de suero obtenida de un sujeto disminuye al menos el 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 25 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o más, en comparación con un nivel de

polipéptido FXI previo a la administración en una muestra de suero obtenida del sujeto en un punto temporal anterior, o en comparación con un nivel de control sin contacto, por ejemplo, un nivel de polipéptido FXI en una muestra de suero de control. Se entenderá que el nivel de polipéptido FXI y el nivel de actividad del polipéptido FXI se correlacionan con el nivel de expresión del gen de FXI. Determinadas realizaciones de métodos de la invención comprenden administrar un ARNbc de FXI y/o agente antisentido de FXI de la invención a un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del gen de FXI y reducir de este modo el nivel de polipéptido FXI y reducir de este modo el nivel de actividad de polipéptido FXI en el sujeto.

Algunas realizaciones de la invención, incluyen determinar la presencia, ausencia y/o la cantidad (también denominada en el presente documento nivel) de polipéptido FXI en una o más muestras biológicas obtenidas de uno o más sujetos. La determinación puede usarse para evaluar la eficacia de un método de tratamiento de la invención. Por ejemplo, los métodos y composiciones de la invención pueden usarse para determinar el nivel de polipéptido FXI en una muestra biológica obtenida de un sujeto tratado anteriormente con la administración de un agente de ARNbc de FXI y/o un agente antisentido de FXI de la invención. Un nivel de polipéptido FXI determinado en una muestra de suero obtenida del sujeto tratado que es inferior en al menos el 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más en comparación con un nivel de polipéptido FXI determinado para el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un nivel de muestra biológica de control sin contacto, indica un nivel de eficacia del tratamiento administrado al sujeto.

En algunas realizaciones de la invención, una característica fisiológica de

una enfermedad o afección asociada a FXI determinada para un sujeto puede ser una determinación de control con la que se compara una determinación de la característica fisiológica en el mismo sujeto en un momento diferente. En un ejemplo no limitante, una característica fisiológica tal como el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en una muestra de sangre del animal. El nivel de ARNm de FXI (y/u otra característica fisiológica de una enfermedad o afección de FXI) determinado en la muestra obtenida del sujeto puede servir como valor basal o de control para el sujeto. Después de una o más administraciones de un agente de ARNbc de FXI al sujeto en un método de tratamiento de la invención, pueden obtenerse una o más muestras adicionales de hígado o suero del sujeto y el nivel de ARNm de FXI y/o el nivel de proteína FXI en la muestra o muestras posteriores se comparan con el nivel y/o relación de control/basal, respectivamente, para el sujeto. Estas comparaciones pueden usarse para evaluar el inicio, la progresión o la recesión de una enfermedad o afección asociada a FXI en el sujeto. Por ejemplo, el nivel de ARNm de FXI en la muestra basal obtenida del sujeto que es superior al nivel de ARNm de FXI determinado en una muestra obtenida del mismo sujeto después de que al sujeto se le haya administrado un agente de ARNbc de FXI o agente polinucleotídico antisentido de FXI de la invención indica regresión de la enfermedad o afección asociada a FXI e indica eficacia del agente de ARNbc de FXI administrado de la invención para el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a FXI.

En algunos aspectos de la invención, los valores de una o más

características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a FXI determinados para un sujeto pueden servir como valores de control para la comparación posterior de las características fisiológicas en ese mismo sujeto, permitiendo de este modo la evaluación de los cambios con respecto a una

5 característica fisiológica "basal" en un sujeto. Por lo tanto, una característica fisiológica inicial puede estar presente y/o determinarse en un sujeto y los métodos y compuestos de la invención pueden usarse para disminuir el nivel de polipéptido FXI y/o actividad de polipéptido FXI en el sujeto, sirviendo la determinación de la característica fisiológica inicial como control para ese sujeto.

10 Usando los métodos de la invención, pueden administrarse a un sujeto agentes de ARNbc de FXI y/o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI de la invención en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección de FXI. La eficacia de la administración y el tratamiento de la invención puede evaluarse determinando un cambio en una o más características fisiológicas de la

15 enfermedad o afección de FXI. En un ejemplo no limitante, un nivel de ARNm de FXI en una muestra de suero obtenida de un sujeto disminuye al menos el 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o más, en comparación con un lípido previo a la administración en una muestra de suero obtenida del sujeto en un punto temporal anterior, o en comparación con un nivel

20 de control sin contacto, por ejemplo, el nivel de ARNm de FXI en una muestra de suero de control. Se entenderá que el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), la prueba de tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TCT), el tiempo de hemorragia o la presencia de dímero D en la sangre se correlacionan con el nivel

25 de expresión del gen de FXI. Determinadas realizaciones de métodos de la

invención comprenden administrar un ARNbc de FXI y/o agente antisentido de FXI de la invención a un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del gen de FXI y reducir de este modo el nivel de ARNm de FXI, el nivel de proteína FXI en el sujeto, o repercutir positivamente de otro modo en una característica fisiológica de una enfermedad o afección provocada por el FXI en el sujeto.

Algunas realizaciones de la invención, incluyen determinar la presencia, ausencia y/o un cambio en una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a FXI usando métodos tales como, pero sin limitación: (1) evaluar una o más muestras biológicas obtenidas de uno o más sujetos para determinar la característica fisiológica; (2) obtener imágenes de un sujeto (por ejemplo, pero sin limitación, obtener una imagen del hígado); y (3) o examen físico del sujeto. La determinación puede usarse para evaluar la eficacia de un método de tratamiento de la invención.

15

Kits

Dentro del alcance de la invención también hay kits que comprenden uno o más agentes de ARNbc de FXI y/o agentes polinucleotídicos antisentido de FXI e instrucciones para su uso en métodos de la invención. Los kits de la invención pueden incluir uno o más de un agente de ARNbc de FXI, polinucleótido sentido de FXI y agente polinucleotídico antisentido de FXI que pueden usarse para tratar una enfermedad o afección asociada a FXI. Pueden prepararse kits que contienen uno o más agentes de ARNbc de FXI, polinucleótidos sentido de FXI y agentes polinucleotídicos antisentido de FXI para su uso en los métodos de tratamiento de la invención. Los componentes de los kits de la invención pueden

20
25

envasarse en medio acuoso o en forma liofilizada. Un kit de la invención puede comprender un portador que se compartimenta para recibir en confinamiento estrecho en el mismo uno o más medios recipientes o serie de medios recipientes tales como tubos de ensayo, viales, matraces, frascos, jeringuillas o similares. Un primer medio recipiente o serie de medios recipientes puede 5 contener uno o más compuestos tales como un agente de ARNbc de FXI y/o agente polinucleotídico sentido o antisentido de FXI. Un segundo medio recipiente o serie de medios recipientes puede contener un agente de direccionamiento, un agente de marcaje, un agente de suministro, etc. que 10 pueden incluirse como una porción de un agente de ARNbc de FXI y/o polinucleótido antisentido de FXI que se ha de administrar en una realización de un método de tratamiento de la invención.

Un kit de la invención también puede incluir instrucciones. Normalmente, las instrucciones serán escritas y servirán de guía para realizar un tratamiento 15 incluido en el kit y para tomar una decisión basada en dicho tratamiento.

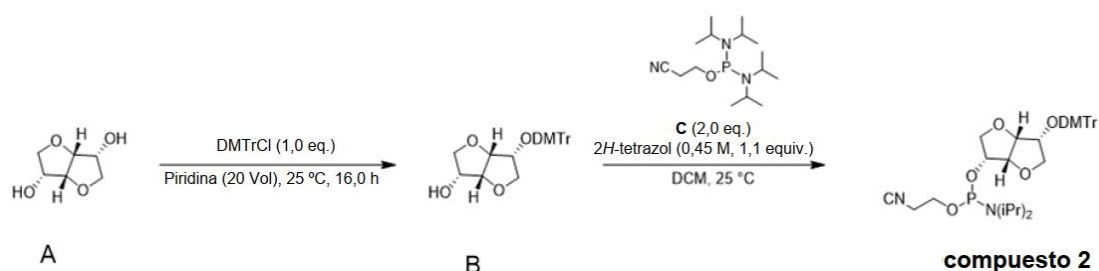
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar casos específicos de la práctica de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la misma. Como será evidente para un experto en la materia, la presente invención encontrará aplicación en una diversidad de composiciones y métodos.

20

Ejemplos

Ejemplo 1.

Compuesto de fosforamidita 2



Se añadió DMTrCl (232 g, 684 mmol, 1,0 eq) en piridina (400 ml) a la solución del compuesto de isomannida **A** (100 g, 684 mmol, 1,0 eq) en piridina (600 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LC-MS mostró que el compuesto **A** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con DCM (500 ml *2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100/1 a 50/1, Et₃N al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **B** (150 g, rendimiento del 48,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN: EC4783-404-P1B1_C (400 MHz, DMSO-*d*₆)
 δ ppm 7,46 (d aJ = 7,63 Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 6 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 6,90 (d a, J = 7,88 Hz, 4 H) 4,70 (d, J = 6,50 Hz, 1 H) 3,99 - 4,09 (m, 6 H) 3,88 - 3,96 (m, 2 H) 3,83 (br dd, J = 7,82, 6,94 Hz, 1 H) 3,74 (s, 6 H) 3,41 (t a, J = 8,13 Hz, 1 H) 3,05 (t, J = 8,44 Hz, 1 H) 2,85 (t a, J = 7,50 Hz, 1 H).

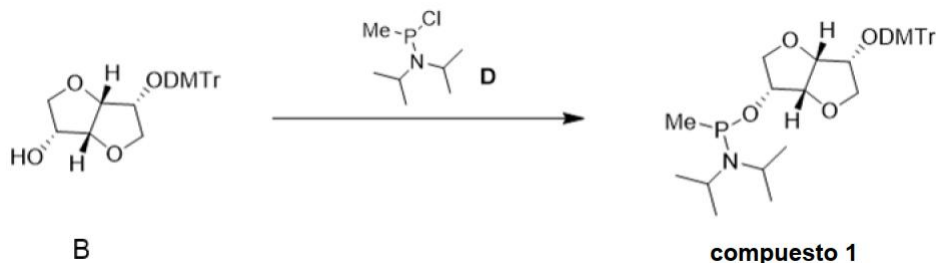
A una solución del compuesto **B** (80,0 g, 178 mmol, 1,0 eq) en DCM (800 ml) a 25 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota 2H-tetrazol (0,45 M, 436 ml, 1,1 eq), después se añadió gota a gota a la mezcla el compuesto **C** (80,6 g, 267 mmol, 85,0 ml, 1,5 eq) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C con durante 1,0 h. La LC-MS mostró que el compuesto **B** se consumió por

completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -20 °C y se vertió en NaHCO₃ sat. helado (500 ml), se extrajo con DCM (500 ml * 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat./salmuera = 1:1 (3 00 ml/300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y
 5 se concentraron al vacío (35 °C) para obtener el residuo (100 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Al₂O₃, DCM/MeOH = 100/1 a 50/1, Et₃N al 0,1 %) para proporcionar el compuesto 2 (77 g, 119 mmol, rendimiento del 66,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN: EC4783-423-P1B1_C (400 MHz, DMSO-*d*₆)

10 δ ppm 7,22 (d a, J = 7,50 Hz, 2 H) 7,05 - 7,14 (m, 6 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,67 (dd a, J = 8,82, 1,81 Hz, 4 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 2 H) 3,48 - 3,53 (m, 6 H) 3,27 - 3,37 (m, 3 H) 3,11 (s, 6 H) 2,82 (td, J = 8,54, 2,31 Hz, 1 H) 2,47 - 2,63 (m, 3 H) 2,28 (d a, J = 1,63 Hz, 3 H) 0,82 - 1,00 (m, 13 H).

Compuesto de fosforamidita 1



A una solución del compuesto **B** (500 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 ml) se le añadió el compuesto **D** (607 mg, 3,34 mmol, 3,0 eq) y DIEA (432 mg, 3,34 mmol, 582 μ l, 3,0 eq) en atmósfera de N_2 a 0-5 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1,0 h. La L-MS mostró que el Compuesto B se había consumido por completo, se mostraron varios picos nuevos en la LC-MS y se detectó un ~70,9 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -20 °C y se vertió en solución fría (0-5 °C) de NaHCO_3 sat. (5,0 ml), se extrajo con DCM (5,0 ml * 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 sat. frío/salmuera (0-5 °C) = 1:1 (5,0 ml/5,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el residuo (~5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Al_2O_3 alcalino, Éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1, Et_3N al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **1** (280 mg, 471 μ mol, rendimiento del 42,3 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN: EC10615-49-P1N (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

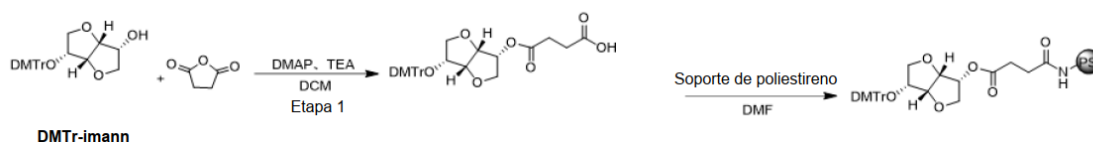
δ ppm 7,44 (d a, $J = 7,63$ Hz, 2 H), 7,31 (t a, $J = 7,94$ Hz, 6 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 6,89 (d a, $J = 8,00$ Hz, 4 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 3,77 - 3,83 (m, 1 H), 3,74 (s, 6 H), 3,43 - 3,53 (m, 3 H), 3,38 (d a, $J = 6,75$ Hz, 1 H), 2,94 - 3,04 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 1 H), 1,09 - 1,15 (m, 12 H),

1,07 (s a, 3 H).

Pueden prepararse otras fosforamiditas de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y/o técnicas anteriores, tales como, pero sin limitación, los documentos US426.220 y WO02/36743.

5

Ejemplo 2. Preparación de un soporte sólido que comprende monómeros de fosforamidita de la presente invención



10  representa la parte transportadora de resina macroporosa de metil poietileno de amina

Se añadió diclorometano (19,50 kg) a la caldera de vidrio de 50 l bajo la protección del nitrógeno y se empezó a agitar. La temperatura se controló a 20~30 °C, y se añadieron DMTr imann (1,47 kg), trietilamina (1,50 kg), 4-
 15 dimetilaminopiridina (0,164 kg) y anhídrido succínico (1,34 kg) a la caldera de vidrio. El sistema se mantuvo a 20~30 °C durante 18 h, se tomaron muestras y se dio por finalizada la reacción. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (22,50 kg) al sistema de reacción, se agitó durante 10-20 min y se dejó separar en capas. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos
 20 veces con diclorometano, y la fase orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el resto formando un sólido de color gris a blanquecino de 1,83 kg.

Se añadió N,N-dimetilformamida (23,50 kg) a una caldera de vidrio de

100 l y se agitó. La temperatura se controló a 20~30 °C. Bajo protección con nitrógeno, a los productos de la etapa anterior, se les añadieron hexafluorofosfato de O-benzotriazol tetrametilurea (0,33 kg) y N, N-diisopropiletilamina (0,13 kg) en la caldera de vidrio mencionado anteriormente

5 de 100 l a través del embudo de alimentación de sólidos y se agitaron durante 10~30 minutos y se descargaron en un barril de cinc de 50 l para su uso. Se añadió resina de metil amina macroporosa (3,25 kg) (adquirida en Tianjin Nankai Hecheng Science and Technology Co, Ltd., número de lote HA2X1209, con una capacidad de carga de 0,48 mmol/g) al reactor de síntesis en fase sólida de 100 l

10 mencionado anteriormente a través del embudo de alimentación de sólidos, la temperatura se controló a 20~30 °C, se añadieron N, N-dimetilformamida (21,00 kg+21,00 kg) y la solución de reacción en el barril de cinc de la etapa anterior al reactor de síntesis en fase sólida. El sistema se sometió a reacción de aislamiento térmico, y la carga sólida se rastreó hasta ≥ 250 umol/g, y el método

15 de detección de la carga fue UV. El sistema se filtró a presión de nitrógeno, la torta de filtro se lavó con N, N-dimetilformamida tres veces (26,00 kg+26,10 kg+26,00 kg), y la torta de filtro se dejó en la caldera. Se añadieron CAP.A (50 % de acetonitrilo y 50 % de anhídrido acético, 4,40 kg + 4,42 kg + 4,30 kg) y CAP.B (20 % de piridina y 30 % de N-metilimidazol y 50 %

20 de acetonitrilo, 4,40 kg + 4,40 kg + 4,47 kg) a la caldera de vidrio de 80 l y se agitaron durante 3~8 min antes de su uso. Esta operación se repitió tres veces hasta la protección terminal y se añadió acetonitrilo (18,00 kg + 18,00 kg + 18,00 kg + 17,50 kg + 17,50 kg) a la caldera de síntesis en fase sólida. Se filtró- prensó tras el burbujeo de nitrógeno durante 10~30 min. Esta operación se

25 repitió cuatro veces, la torta de filtro se purgó en la caldera de síntesis en fase

sólida con nitrógeno durante 2-4 h y después se transfirió a un tanque de filtro prensa de 50 l. La temperatura se controló a 15~30 °C, se continuó secando y se obtuvo un producto sólido de color amarillo a blanco después del secado, peso: 3,516 kg.

5

Ejemplo 3. Síntesis de agentes de ARNi FXI.

Se sintetizaron dúplex de agentes de ARNi de FXI mostrados en la Tabla 2-3, anteriormente, de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

Se sintetizaron secuencias sentido y antisentido del ARNip en
10 sintetizadores de oligonucleótidos usando un método de síntesis en fase sólida bien establecido basado en la química de la fosforamidita. La propagación de la cadena de oligonucleótidos se consigue mediante ciclos de 4 etapas: una desprotección, una condensación, una protección terminal y una etapa de oxidación o sulfuración para la adición de cada nucleótido. Las síntesis se
15 realizaron sobre un soporte sólido de vidrio de poro controlado (CPG, 1000 Å). Las fosforamiditas monoméricas pueden adquirirse en fuentes comerciales o pueden ser los compuestos de fosporamidita del ejemplo 3. Los compuestos de fosporamidita del presente documento pueden unirse al extremo 3' en forma de una fosforamidita monomérica, y además unirse al soporte sólido de CPG. En
20 caso de unión en el extremo 5', los compuestos de fosforamidita pueden usarse para la reacción final de acoplamiento, y pueden conjugarse adicionalmente con ligandos diana si es necesario. En el caso de los ARNip utilizados para el cribado *in vitro* (Tabla 2), las síntesis se realizaron a escala de 2 µmol, y en el caso de los ARNip utilizados para las pruebas *in vivo* (Tabla 3), las síntesis se realizaron
25 a escala de 5 µmol o superior. En el caso de que el ligando de GalNAc (GLO-0

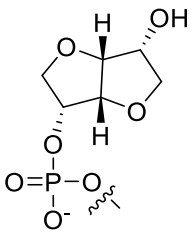
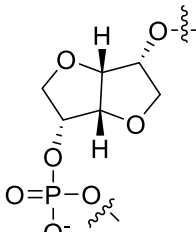
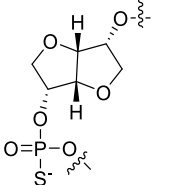
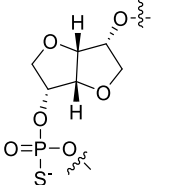
como ejemplo no limitante) estaba unido al extremo 3' de la cadena sentido, se usó el soporte sólido de CPG unido al ligando de GalNAc. En el caso de que el ligando de GalNAc (GLS-5* o GLS-15* como ejemplo no limitante, las fosforamiditas de GLS-5* o GLS-15* con el grupo de ligandos de GalNAc se publicaron en el documento WO2023/045995A1 (incorporado en el presente documento en su totalidad)) estaba unido al extremo 5' de la cadena sentido, se usó una fosforamidita de GalNAc para la última reacción de acoplamiento. Se usó ácido tricloroacético (TCA) al 3 % en diclorometano para la desprotección del grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo (DMT). Se usó 5-etiltio-1H-tetrazol como activador. Para las reacciones de oxidación y sulfuración se usó I₂ en THF/Pi/H₂O y disulfuro de fenilacetilo (PADS) en piridina/MeCN, respectivamente. Después de la última etapa de síntesis en fase sólida, el oligómero unido al soporte sólido se escindió y se eliminaron los grupos protectores tratándolo con una solución de volumen 1:1 de metilamina al 40 % en peso en agua y una solución de hidróxido de amonio al 28 %. Para la síntesis de los ARNip utilizados para el cribado *in vitro*, la mezcla en bruto se concentró. El sólido restante se disolvió en NaOAc 1,0 M y se añadió EtOH helado para precipitar el producto monocatenario en forma de la sal de sodio, que se usó para la hibridación sin purificación adicional. Para la síntesis de los ARNip utilizados en pruebas *in vivo*, el producto monocatenario en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa con emparejamiento iónico (IP-RP-HPLC). El producto oligonucleotídico monocatenario purificado mediante IP-RP-HPLC se convirtió en sal de sodio disolviéndolo en NaOAc 1,0 M y precipitándolo mediante la adición de EtOH helado. Para formar el producto de ARNip bicatenario, se realizó la hibridación en agua de la cadena complementaria equimolar del oligonucleótido sentido y

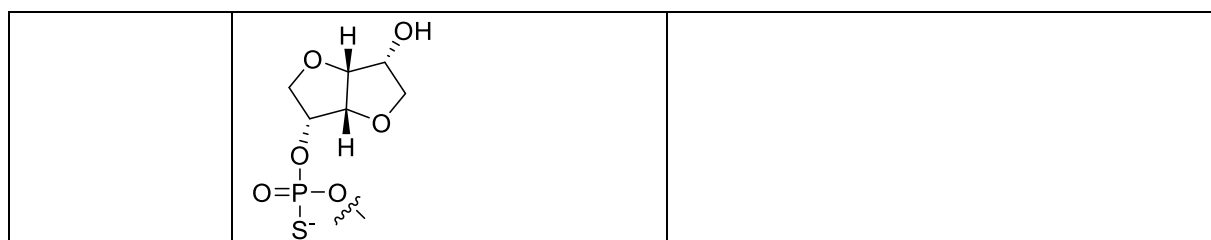
del oligonucleótido antisentido, que se liofilizó para obtener un sólido de color blanco esponjoso.

Tabla 4: Abreviaturas de monómeros de nucleótidos utilizadas en la representación de secuencias de ácidos nucleicos. Se entenderá que estos monómeros, cuando están presentes en un oligonucleótido, están mutuamente unidos por enlaces 5'-3'-fosfodiéster y se entiende que cuando el nucleótido contiene una modificación con 2'-fluoro, entonces el fluoro reemplaza al hidroxilo en esa posición del nucleótido precursor (es decir, es un 2'-desoxi-2'-fluoronucleótido). También se entenderá que las abreviaturas corresponden a nucleótidos que omiten el 3'-fosfato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 3'-OH). Un experto comprenderá que estas abreviaturas son sólo símbolos de identificación y podrá determinar los modos de unión de las secuencias de nucleótidos que contienen estas abreviaturas.

Abreviaturas	Nucleótido(s)
A	adenosina-3'-fosfato
C	citidina-3'-fosfato
G	guanosina-3'-fosfato
T	5-metiluridina-3'-fosfato
U	uridina-3'-fosfato
a	2'-O-metiladenosina-3'-fosfato
c	2'-O-metilcitidina-3'-fosfato
g	2'-O-metilguanosina-3'-fosfato
t	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato
u	2'-O-metiluridina-3'-fosfato
Af	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Cf	2'-fluorocitidina-3'-fosfato

Gf	2'-fluoroguanosina-3'-fosfato
Tf	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosfato
Uf	2'-fluorouridina-3'-fosfato
Af*	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
Cf*	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Gf*	2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato
Tf*	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosforotioato
Uf*	2'-fluorouridina-3'-fosforotioato
a*	2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato
c*	2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato
g*	2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato
t*	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato
u*	2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato
aUNA	2', 3'-seco-adenosina-3'-fosfato
cUNA	2', 3'-seco-citidina-3'-fosfato
gUNA	2', 3'-seco-guanosina-3'-fosfato
tUNA	2', 3'-seco-5-metiluridina-3'-fosfato
uUNA	2', 3'-seco- uridina-3'-fosfato
Vp	Vinilfosfato
phos	5'- Fosfato
invab	5'-fosfato-invertido abásico. unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 3' (una unión 3'-3') cuando se encuentra en el extremo 3' de una cadena; unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 5'

	(una unión internucleotídica 5'-5') cuando se encuentra en el extremo 5' de una cadena, También se entenderá que las abreviaturas corresponden a invab que omiten el 5'-fosfato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 5'-OH)	
invab*	5'-fosforotioato-invertido abásico. unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 3' (una unión 3'-3') cuando se encuentra en el extremo 3' de una cadena. unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 5' (una unión internucleotídica 5'-5') cuando se encuentra en el extremo 5' de una cadena, También se entenderá que las abreviaturas que corresponden a invab* omiten el 5'-fosforotioato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 5'-OH);	
imann	imann cuando está al final de cada cadena 	imann cuando está en el medio de cada cadena 
imann*	resto de isomannida- fosforotioato	
	imann* cuando está al final de cada cadena 	imann* cuando está en el medio de cada cadena 



Ejemplo 4. Cribado *in vitro* de dúplex de ARNip de FXI

Se tripsinizaron células Huh7 y se ajustaron a la densidad adecuada, se mezclaron con los complejos del plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector y Lipofectamine 2000 (Invitrogen-11668-019) y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se transfectaron con los ARNip de prueba o con un ARNip de control usando Lipofectamine ARNiMax (Invitrogen - 13778-150) en el mismo momento de la siembra siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los ARNip se probaron a dos concentraciones (1 nM y 0,1 nM) por triplicado.

10 Día 1, transfección del vector psiCHECK(TM)-2 (una placa)

(1) Transferir 2,5 µg de plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector a un tubo Eppendorf sin ARNSA (mezcla de soluciones N.º 1)

(2) Añadir tripsina para disociar las células Huh7 en un matraz, y contar las células usando la máquina de recuento Vi-Cell, ajustar la densidad celular a

15 $1 \times 10^5/\text{ml}$

(3) Transferir 7,5 µl de Lipofectamine 2000 (Invitrogen-11668-019) al tubo de mezcla de soluciones N.º 1, mezclar.

(4) Añadir la solución de la Etapa 3 a la suspensión celular, mezclar, y dispensar la suspensión en la placa de 96 pocillos (100 µl/pocillo)

20 Día 2, transfección de ARNip

(1) Diluir el reactivo Lipofectamine®RNAiMAX en medio Opti-MEM®.

(2) Diluir el ARNip con agua sin ARN para preparar una solución madre 12×.

(3) Mezclar un volumen igual de ARNiMax diluido y ARNip. Incubar la mezcla a TA durante 15 min para permitir la formación del complejo.

25

(4) Añadir 45 µl/pocillo de mezcla de compuesto Lipofectamine® RNAiMAX(Opti-MEM) en 225 µl/pocillo de medio fresco DMEM, y desechar los sobrenadantes de la placa de ensayo, añadir 120 µl/pocillo de mezcla de compuestos en placas de 96 pocillos.

- 5 (5) El pocillo de control sin compuesto se definió como células transfectadas con el vector psiCHECK(TM)-2 y sin tratamiento con ARNi; el control de blanco era pocillos sólo de células.

Día 3, Ensayo de luciferasa Dual-Glo®

- (1) Añadir el reactivo a la placa de ensayo, esperar 10 minutos para que
10 se produzca la lisis celular.

(2) Transferir 100 µl de lisados celulares a una placa, después medir la luminiscencia de las luciérnagas.

(3) Añadir 50 µl de reactivo Dual-Glo® Stop & Glo® a las placas de ensayo y mezclar, esperar 10 minutos, y después medir la luminiscencia de Renilla.

- 15 (4) Calcular la expresión relativa

Análisis de los datos

Relación del pocillo de muestra = (luminiscencia de Renilla de muestra - blanco de fondo) / (luminiscencia de Luciérnaga de muestra - blanco de fondo)

- Relación del pocillo de control sin compuesto = (luminiscencia de Renilla
20 de control - blanco de fondo) / (luminiscencia de Luciérnaga de muestra - blanco de fondo)

% de inhibición = 100 - (Relación del pocillo de muestra / la Relación promedio del control sin compuesto) × 100 %.

- La Tabla 5 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* usando
25 diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las

secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 2.

Dúplex AV N.º	% de Inhibición promedio (Media $\pm$ DT)		Dúplex AV N.º	% de Inhibición promedio (Media $\pm$ DT)	
	1 nM	0,1 nM		1 nM	0,1 nM
AV01117	0,26 $\pm$ 2,95	-11,90 $\pm$ 18,49	AV01167	24,66 $\pm$ 12,25	25,74 $\pm$ 10,42
AV01118	1,08 $\pm$ 11,05	22,01 $\pm$ 11,15	AV01168	49,35 $\pm$ 10,88	5,23 $\pm$ 17,85
AV01119	4,59 $\pm$ 7,36	-7,30 $\pm$ 7,40	AV01169	13,28 $\pm$ 16,64	- 15,92 $\pm$ 16,77
AV01120	-2,77 $\pm$ 11,32	1,56 $\pm$ 6,52	AV01170	5,02 $\pm$ 13,96	-11,70 $\pm$ 8,90
AV01121	24,47 $\pm$ 5,03	-3,01 $\pm$ 6,29	AV01171	37,00 $\pm$ 11,60	3,39 $\pm$ 6,49
AV01122	81,75 $\pm$ 6,08	39,09 $\pm$ 11,84	AV01172	1,30 $\pm$ 5,01	-22,90 $\pm$ 7,17
AV01123	81,77 $\pm$ 2,84	43,00 $\pm$ 9,33	AV01173	22,82 $\pm$ 5,54	-1,87 $\pm$ 5,86
AV01124	56,74 $\pm$ 4,37	19,87 $\pm$ 19,34	AV01174	8,08 $\pm$ 11,70	-2,71 $\pm$ 8,17
AV01126	52,24 $\pm$ 8,28	11,22 $\pm$ 16,81	AV01175	43,69 $\pm$ 9,15	9,57 $\pm$ 15,70
AV01127	44,23 $\pm$ 9,36	3,10 $\pm$ 21,98	AV01176	12,74 $\pm$ 16,21	-6,71 $\pm$ 2,45
AV01128	30,80 $\pm$ 16,34	1,74 $\pm$ 11,10	AV01177	13,81 $\pm$ 3,68	-13,37 $\pm$ 8,36
AV01129	25,21 $\pm$ 8,40	-12,48 $\pm$ 1,16	AV01178	-11,01 $\pm$ 8,68	2,61 $\pm$ 8,10
AV01130	28,50 $\pm$ 15,20	7,35 $\pm$ 10,77	AV01179	7,36 $\pm$ 18,41	-18,22 $\pm$ 5,66
AV01131	15,59 $\pm$ 15,26	21,76 $\pm$ 23,89	AV01181	44,57 $\pm$ 11,06	2,91 $\pm$ 8,10
AV01132	21,75 $\pm$ 8,82	14,96 $\pm$ 8,32	AV01182	24,01 $\pm$ 1,76	4,74 $\pm$ 14,48
AV01133	22,80 $\pm$ 13,62	13,92 $\pm$ 9,18	AV01183	22,76 $\pm$ 10,95	11,46 $\pm$ 1,69
AV01134	5,47 $\pm$ 10,44	16,80 $\pm$ 12,49	AV01184	8,07 $\pm$ 6,11	-3,87 $\pm$ 15,94
AV01135	27,84 $\pm$ 7,52	14,05 $\pm$ 15,30	AV01185	14,19 $\pm$ 12,67	-

					11,91±13,99
AV01136	18,96±28,28	4,22±8,31	AV01186	25,59±13,43	1,91±5,41
AV01137	33,34±14,65	26,26±10,32	AV01187	-3,14±2,19	-9,44±9,09
AV01138	48,10±5,22	21,30±11,12	AV01188	-1,45±4,31	-8,54±8,93
AV01139	40,60±28,81	3,65±7,32	AV01189	33,69±31,77	-4,88±20,57
AV01141	52,94±15,68	19,49±13,32	AV01190	-2,06±9,93	1,43±12,31
AV01142	68,60±7,56	26,69±9,29	AV01191	20,30±17,54	15,39±20,78
AV01143	55,74±8,85	3,10±6,00	AV01192	23,78±4,83	4,27±6,34
AV01145	26,81±10,58	-6,48±27,31	AV01193	19,68±12,52	-2,98±18,96
AV01146	52,62±2,67	24,54±6,62	AV01194	8,96±13,33	-4,94±7,13
AV01147	12,00±18,31	0,45±15,35	AV01195	27,54±3,63	2,43±19,09
AV01148	6,03±19,71	2,61±31,65	AV01196	18,36±34,34	-0,24±1,74
AV01149	-1,83±5,11	7,56±34,29	AV01197	14,00±23,45	3,70±7,81
AV01150	28,99±14,10	0,51±23,46	AV01198	26,48±0,79	-3,38±12,06
AV01151	26,05±8,99	-5,17±21,34	AV01199	23,16±7,33	10,76±4,88
AV01152	37,58±14,06	11,18±12,60	AV01200	59,22±2,97	27,28±5,00
AV01154	54,59±5,67	8,66±22,94	AV01201	38,67±6,89	14,47±4,39
AV01155	25,69±2,05	5,46±13,79	AV01203	45,91±8,65	17,58±10,08
AV01156	26,78±12,43	13,48±12,05	AV01204	64,97±3,26	45,64±6,65
AV01157	34,36±16,61	12,24±16,79	AV01205	66,01±0,60	33,58±2,13
AV01158	36,92±4,19	17,75±5,61	AV01206	13,09±14,51	5,19±28,38
AV01159	23,11±21,81	22,31±7,81	AV01207	13,23±2,65	11,98±6,41
AV01160	31,63±11,96	1,69±34,12	AV01208	31,62±8,88	9,33±3,28
AV01161	54,85±4,87	6,96±13,14	AV01209	34,67±21,61	8,92±3,25

AV01162	29,77±11,39	16,24±13,39	AV01210	9,20±11,38	12,36±2,26
AV01163	30,94±8,92	16,35±10,82	AV01211	-1,01±6,57	4,72±14,97
AV01164	18,08±15,04	6,41±4,09	AV01212	8,02±12,30	8,51±10,80
AV01165	13,00±4,04	1,55±19,80	AV01213	1,81±9,11	1,12±0,69
AV01166	27,13±3,91	24,17±17,81	/	/	/

Ejemplo 5 Prueba *in vivo* de dúplex de ARNip de FXI

El día 1, se infectaron ratones hembra C57BL/6J (4-6 semanas, 4 en cada grupo) mediante administración intravenosa de una solución de vector de virus adenoasociado (AAV-GFP) que codificaba el factor XI Humano y el gen de la luciferasa. El día 8, a los ratones se les administró por vía subcutánea una única dosis de 3 mg/kg de agentes de ARNip de FXI o PBS. Se recogieron muestras de sangre el día 8, antes de la dosificación del ARNip, el día 15 y el día 22. Se aislaron muestras de plasma y se recogieron muestras de suero para cuantificar el nivel de proteínas mediante el protocolo ELISA. Los resultados se muestran en las Tablas 6-8.

La Tabla 6 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

15 3.

Dúplex AD N.º	Porcentaje restante el D15 con respecto a D8 (Media ± DT)	Porcentaje restante el D22 con respecto a D8 (Media ± DT)
AD00764	1,00 ± 0,10	0,82 ± 0,11
AD00766	0,79 ± 0,12	0,62 ± 0,05

AD00767	0,91 ± 0,13	0,73 ± 0,19
AD00769	0,66 ± 0,10	0,61 ± 0,10
AD00770	0,59 ± 0,14	0,61 ± 0,03
AD00771	0,78 ± 0,07	1,02 ± 0,11
AD00772	0,74 ± 0,06	0,60 ± 0,08
AD00774	0,93 ± 0,14	0,72 ± 0,12
AD00775	0,80 ± 0,09	0,56 ± 0,02

La Tabla 7 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

5 3.

Dúplex AD N.º	Porcentaje restante el D15 con respecto a D8 (Media ± DT)	Porcentaje restante el D22 con respecto a D8 (Media ± DT)
AD00776	0,24±0,05	0,28±0,04
AD00988	0,4±0,03	0,46±0,06
AD00989	0,47±0,06	0,41±0,08
AD00990	0,18±0,05	0,12±0,06
AD00991	0,18±0,03	0,21±0,02
AD00992	0,78±0,05	0,6±0,08
AD00993	0,46±0,03	0,43±0,1
AD00994	0,97±0,19	0,8±0,11
AD00995	0,51±0,21	0,49±0,17

AD00996	0,25±0,04	0,25±0,04
AD00997	0,22±0,04	0,14±0,03
AD00998	0,15±0,03	0,14±0,03
AD00999	0,23±0,07	0,21±0,03
AD01000	0,25±0,06	0,24±0,09
AD01001	0,71±0,04	0,66±0,07
AD01002	0,15±0,01	0,13±0,02
AD01003	0,34±0,04	0,41±0,1
AD01004	0,57±0,16	0,75±0,19
AD01005	0,46±0,05	0,57±0,05
AD01006	0,55±0,09	0,92±0,14
AD01007	0,49±0,06	0,63±0,02
AD01008	0,52±0,06	0,71±0,09
AD01009	0,32±0,04	0,28±0,06
AD01010	0,22±0,06	0,29±0,04
AD01011	0,46±0,1	0,66±0,14
AD01012	0,34±0,05	0,49±0,05
AD01013	0,7±0,23	0,95±0,17
AD01014	0,23±0,07	0,3±0,12
AD01015	0,22±0,05	0,33±0,04
AD01016	0,11±0,03	0,27±0,06
AD01018	0,2±0,03	0,32±0,01
AD01019	0,2±0,1	0,32±0,07
AD01020	0,29±0,06	0,36±0,03

La Tabla 8 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

5 3.

Dúplex AD N.º	Porcentaje restante el D15 con respecto a D8 (Media $\pm$ DT)	Porcentaje restante el D22 con respecto a D8 (Media $\pm$ DT)
AD0148 4	0,35 $\pm$ 0,05	0,32 $\pm$ 0,04
AD0148 5	0,46 $\pm$ 0,06	0,44 $\pm$ 0,05
AD0148 6	0,41 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,04

Ejemplo 6. Cribado *in vitro* de dúplex de ARNi de FXI

Se tripsinizaron células Huh7 y se ajustaron a la densidad adecuada, se mezclaron con los complejos del plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector y Lipofectamine 2000 y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se transfectaron con los ARNi de prueba o con un ARNi de control usando Lipofectamine ARNiMax en el mismo momento de la siembra siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los ARNi se probaron a cinco concentraciones (10 nM, 3 nM, 1 nM 0,1 nM y 0,03 nM) por triplicado. Análisis de Luciferasa Dual-Glo®. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

La Tabla 9 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 2.

Dúplex AV N.º	% de Inhibición				
	10nM	3nM	1 nM	0,1 nM	0,05nM
	MEDIA±DT				
AV01214	82,79±2,35	71,95±3,97	55,13±2,49	17,63±7,45	4,90±9,04
AV01215	86,18±0,55	86,34±1,35	82,71±1,09	44,66±3,34	28,52±7,19
AV01216	85,72±0,65	83,45±0,83	77,35±3,58	38,95±5,65	19,59±2,29
AV01217	83,19±2,46	80,36±1,21	72,82±3,67	39,09±3,08	23,22±4,10
AV01218	87,00±4,36	88,18±2,63	78,66±2,89	18,96±9,62	9,57±5,89
AV01219	51,57±9,36	49,46±4,88	43,98±5,84	12,31±4,44	2,96±5,12

5

Ejemplo 7. Cribado *in vitro* de dúplex de ARNip de FXI

Se tripsinizaron células Huh7 y se ajustaron a la densidad adecuada, se mezclaron con los complejos del plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector y Lipofectamine 2000 y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se transfectoron con los ARNip de prueba o con un ARNip de control usando Lipofectamine ARNiMax (Invitrogen - 13778-150) en el mismo momento de la siembra siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los ARNip se probaron a dos concentraciones (1 nM y 0,1 nM) por triplicado.

15

Día 1, transfección del vector psiCHECK(TM)-2 (una placa)

(1) Transferir 2,5 µg de plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector a un tubo

Eppendorf sin ARNSA (mezcla de soluciones N.º 1)

(2) Añadir tripsina para disociar las células Huh7 en un matraz, y contar las células usando la máquina de recuento Vi-Cell, ajustar la densidad celular a $1 \times 10^5/\text{ml}$

- 5 (3) Transferir 7,5 μl de Lipofectamine 2000 al tubo de mezcla de soluciones N.º 1, mezclar.

(4) Añadir la solución de la Etapa 3 a la suspensión celular, mezclar, y dispensar la suspensión en la placa de 96 pocillos (100 μl /pocillo)

Día 2, transfección de ARNip

- 10 (1) Diluir el reactivo Lipofectamine®RNAiMAX en medio Opti-MEM®.
(2) Diluir el ARNip con agua sin ARN para preparar una solución madre 12 $\times$.

(3) Mezclar un volumen igual de ARNiMax diluido y ARNip. Incubar la mezcla a TA durante 15 min para permitir la formación del complejo.

- 15 (4) Añadir 45 μl /pocillo de mezcla de compuesto Lipofectamine®RNAiMAX(Opti-MEM) en 225 μl /pocillo de medio fresco DMEM, y desechar los sobrenadantes de la placa de ensayo, añadir 120 μl /pocillo de mezcla de compuestos en placas de 96 pocillos.

- (5) El pocillo de control sin compuesto se definió como células
20 transfectadas con el vector psiCHECK(TM)-2 y sin tratamiento con ARNip; el control de blanco era pocillos sólo de células.

Día 3, Ensayo de luciferasa Dual-Glo®

(1) Añadir el reactivo a la placa de ensayo, esperar 10 minutos para que se produzca la lisis celular.

- 25 (2) Transferir 100 μl de lisados celulares a una placa, después medir la

luminiscencia de las luciérnagas.

(3) Añadir 50 µl de reactivo Dual-Glo® Stop & Glo® a las placas de ensayo y mezclar, esperar 10 minutos, y después medir la luminiscencia de Renilla.

(4) Calcular la expresión relativa

5 Análisis de datos, Los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11.

La Tabla 10 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

10 2.

Dúplex AV N.º	% de Inhibición	
	1 nM	0,1 nM
	MEDIA±DT	
AV05205	79,08±5,23	41,26±2,29
AV05206	91,29±0,58	66,85±0,86
AV05207	79,35±1,75	28,65±4,11
AV05208	56,84±4,79	8,90±8,74
AV05209	87,16±1,70	56,61±2,06
AV05210	82,01±1,31	45,25±2,38
AV05211	30,19±2,05	-3,98±5,12
AV05213	39,61±3,98	28,17±18,62
AV05214	5,45±5,88	-4,48±3,22
AV05215	43,76±4,51	13,99±1,77
AV05216	8,87±4,42	-2,27±3,69

AV05217	60,01±3,12	19,48±5,84
AV05218	43,72±2,01	0,03±7,72
AV05219	3,17±0,73	3,96±4,96
AV05221	42,92±10,11	8,74±7,94
AV05222	69,28±1,06	19,52±2,39
AV05223	61,55±3,49	11,99±3,62
AV05224	74,87±1,29	27,33±2,75
AV05225	-0,64±3,22	-16,23±1,90
AV05226	61,86±2,87	11,34±6,13
AV05227	-0,52±9,53	-8,22±5,89
AV05229	-6,10±5,40	-0,76±12,82
AV05230	50,11±2,12	0,40±5,72
AV05231	70,19±3,31	18,91±4,33
AV05232	55,20±0,89	3,69±0,51
AV05233	76,46±1,97	24,38±13,78
AV05234	35,09±5,64	-8,01±9,45
AV05235	73,71±1,43	35,06±4,04
AV05237	57,59±10,70	6,28±3,00
AV05238	60,49±5,68	6,94±6,83
AV05239	-5,94±4,40	-12,10±2,20
AV05240	54,76±0,65	3,25±7,96
AV05241	46,85±1,56	-4,89±1,53
AV05242	20,87±1,56	-1,35±4,25
AV05243	33,47±5,54	-10,40±6,93

AV05245	57,35±3,05	25,34±12,07
AV05246	8,12±5,07	-9,35±5,97
AV05247	28,82±7,40	-1,96±3,85
AV05248	7,00±9,93	-8,32±5,48
AV05249	17,18±4,84	-15,84±2,11
AV05250	0,92±6,78	0,96±1,51
AV05251	58,67±3,92	10,05±4,33
AV05253	80,69±3,39	32,48±3,25
AV05254	-5,05±14,10	-10,79±4,76
AV05255	-9,88±7,86	-17,31±8,70
AV05256	27,08±3,23	-9,97±6,02
AV05257	53,62±5,53	11,62±6,03
AV05258	13,11±2,42	-6,85±10,64
AV01215	77,87±2,50	47,38±4,29
AV05212	67,36±3,51	44,24±12,76
AV05220	32,06±1,13	3,84±5,78
AV05228	55,09±0,72	9,90±3,40
AV05236	35,24±1,57	-10,97±6,51
AV05244	67,60±2,38	14,12±4,20
AV05252	12,91±6,68	-22,66±6,06
AV01219	26,76±6,38	-1,25±9,41

La Tabla 11 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las

secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 2.

Dúplex AV N.º	% de Inhibición	
	1 nM	0,1 nM
	MEDIA±DT	
AV05499	16,81±13,10	-46,45±9,63
AV05500	19,76±17,17	52,58±10,45
AV05501	-17,54±1,65	-33,96±9,99
AV05502	98,14±0,23	86,47±1,69
AV05503	74,46±2,28	0,43±4,04
AV05504	44,32±4,94	-2,68±9,07
AV05505	50,27±0,91	6,65±1,70
AV05507	61,92±1,10	-7,92±9,63
AV05508	71,09±0,47	-6,98±3,77
AV05509	-46,01±6,65	-44,48±4,58
AV05510	57,15±1,94	-22,07±6,00
AV05511	69,78±0,53	6,30±5,93
AV05512	76,56±0,42	32,35±1,55
AV05513	86,53±0,50	54,15±2,76
AV05515	68,01±0,62	25,37±2,93
AV05516	72,66±1,26	9,42±5,55
AV05517	61,89±0,97	8,12±5,15
AV05518	1,23±8,21	-14,40±4,47
AV05519	79,60±1,12	56,83±0,47

AV05520	16,90±3,04	-7,90±6,13
AV05521	1,19±9,66	-14,68±6,46
AV05523	17,20±4,36	-7,00±5,07
AV05524	-20,54±3,99	-24,28±7,87
AV05525	32,83±4,22	-12,59±4,56
AV05526	81,66±2,64	35,24±3,93
AV05527	0,51±5,39	-14,88±12,98
AV05528	23,56±0,67	-8,78±5,28
AV05529	38,26±1,62	11,94±3,56
AV05531	25,29±3,76	-21,26±7,13
AV05532	79,96±0,14	26,30±1,18
AV05533	41,86±0,60	-15,67±4,86
AV05534	27,49±0,37	-9,27±6,25
AV05535	66,68±0,94	41,37±6,31
AV05536	44,23±2,20	0,37±5,69
AV05537	44,60±3,79	1,71±2,37
AV05539	67,27±0,47	16,50±9,81
AV05540	39,71±3,01	-20,69±0,25
AV05541	12,49±2,50	-21,61±2,69
AV05542	77,36±0,43	32,15±3,86
AV05544	30,74±5,26	-8,35±10,91
AV05545	29,91±5,61	1,75±5,23
AV05547	21,33±4,35	-31,09±2,62
AV05548	33,89±10,18	-8,06±3,11

AV05549	29,00±8,42	-19,67±6,14
AV05550	25,19±0,13	-24,85±3,66
AV05551	17,15±1,90	-10,25±0,63
AV05552	43,57±2,38	1,44±2,66
AV05553	61,17±3,03	13,62±3,15
AV05555	75,59±0,99	11,43±8,58
AV05556	55,61±1,35	-10,31±5,81
AV05557	51,26±1,92	-16,26±10,43
AV05558	13,00±1,19	-32,22±2,91
AV05559	50,47±2,93	-14,17±9,83
AV05560	-14,87±1,03	-20,64±7,62
AV05561	66,63±1,91	14,95±3,95
AV05563	57,57±1,70	8,09±2,37
AV05564	40,29±4,22	-31,86±7,78
AV05565	12,18±2,62	-27,45±8,77
AV05566	65,80±3,05	15,15±5,49
AV05567	71,54±1,47	14,41±3,00
AV05568	83,41±0,37	22,03±3,94
AV05569	84,68±0,07	46,50±4,47
AV05506	65,48±1,53	-10,03±5,11
AV05514	42,67±2,09	-18,15±1,89
AV05522	10,68±3,31	-30,88±3,21
AV05530	-1,47±7,63	-31,54±5,14
AV05538	81,21±0,93	34,38±2,87

AV05546	5,58±5,00	-23,08±6,45
AV05554	83,96±0,64	50,15±1,74
AV05562	63,32±2,13	-1,08±4,57
AV05570	75,09±1,61	32,17±5,48
AV01215	81,20±0,46	44,87±0,80
AV01219	33,96±1,76	-13,89±6,12

Ejemplo 8 Prueba *in vivo* de dúplex de ARNip de FXI

El día 1, se infectaron ratones hembra C57BL/6J (4-6 semanas, 4 en cada grupo) mediante administración intravenosa de una solución de vector de virus adenoasociado (AAV-GFP) que codificaba el factor XI Humano y el gen de la luciferasa. El día 8, a los ratones se les administró por vía subcutánea una única dosis de 2 o 3 mg/kg de agentes de ARNip de FXI o PBS. Se recogieron muestras de sangre el día 8, antes de la dosificación del ARNip, el día 15 y el día 22. Se aislaron muestras de plasma y se recogieron muestras de suero para cuantificar el nivel de proteínas mediante el protocolo ELISA. Los resultados se muestran en las Tablas 12-14.

La Tabla 12 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Dúplex AD N.º	porcentaje restante con respecto a D8 (Media $\pm$ DT)		Dosificación mg/kg
	D15	D22	
AD01002	0,11 $\pm$ 0,03	/	3
AD00997-1	0,22 $\pm$ 0,07	/	3
AD01606	0,33 $\pm$ 0,08	/	3

La Tabla 13 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

5 3.

Dúplex AD N.º	FXI restante en comparación con el día 8 (Media $\pm$ ETM)		Dosis (mg/kg)
	Día 15	Día 22	
AD00990	0,14 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,02	3
AD00991	0,18 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,02	3
AD00997	0,17 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,07	3
AD001002	0,08 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,03	3
AD02349	1,18 $\pm$ 0,13	1,02 $\pm$ 0,13	3
AD02350	0,78 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,02	3
AD02351	0,4 $\pm$ 0,01	0,33 $\pm$ 0,01	3
AD02352	0,12 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,03	3
AD02353	0,2 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,03	3

AD02354	0,27±0,01	0,3±0,04	3
AD02355	0,52±0,07	0,39±0,06	3
AD02356	0,27±0,04	0,35±0,06	3
AD02357	0,3±0,02	0,23±0,02	3
AD02358	0,31±0,05	0,25±0,06	3
AD02359	0,18±0,06	0,22±0,04	3
AD02360	0,19±0,02	0,28±0,02	3
AD02361	0,26±0,05	0,28±0,06	3
AD02362	0,17±0,02	0,15±0,01	3
AD02363	0,36±0,05	0,38±0,03	3
AD02364	0,43±0,05	0,41±0,08	3
AD02365	0,3±0,03	0,23±0,03	3
AD02366	0,23±0,03	0,16±0,02	3

La Tabla 14 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla

5 3.

Dúplex AD N.º	FXI restante en comparación con el día 8 (Media ± ETM)		Dosis (mg/kg)
	Día 15	Día 22	
AD00991	0,11±0,03	0,16±0,01	3
AD00997	0,11±0,01	0,11±0,03	3
AD02369	1,17±0,24	1,12±0,26	3

AD02370	1,01±0,18	1,11±0,2	3
AD02371	0,41±0,02	0,46±0,07	3
AD02372	0,13±0,03	0,15±0,02	3
AD02373	0,65±0,11	0,73±0,07	3
AD02374	0,55±0,06	0,54±0,1	3
AD02375	0,05±0	0,07±0,02	3
AD02376	0,26±0	0,25±0,03	3
AD02377	0,14±0,02	0,12±0,01	3
AD02378	0,75±0,11	0,53±0,09	3
AD02379	0,28±0,03	0,29±0,05	3
AD02380	0,18±0,03	0,2±0,06	3
AD02381	1,16±0,13	1,13±0,23	3
AD02382	0,35±0,05	0,28±0,06	3
AD02383	0,38±0,06	0,28±0,04	3
AD02384	0,44±0,05	0,4±0,03	3
AD02385	0,22±0,04	0,16±0,04	3
AD02386	0,47±0,05	0,37±0,03	3
AD02387	0,39±0,05	0,22±0,02	3
AD02388	0,72±0,2	0,57±0,26	3
AD02389	0,54±0,07	0,45±0,05	3
AD02390	0,91±0,01	0,91±0,05	3
AD02391	0,6±0,03	0,53±0,06	3
AD02392	0,25±0,07	0,21±0,06	3
AD02393	0,8±0,12	0,78±0,11	3

AD02394	0,28±0,01	0,2±0,02	3
AD02395	0,52±0,03	0,58±0,08	3
AD02396	0,46±0,03	0,45±0	3
AD02397	0,3±0,04	0,26±0,03	3
AD02398	0,4±0,04	0,28±0,07	3
AD02399	0,08±0	0,07±0	3
AD02400	0,53±0,01	0,39±0,03	3
AD02401	0,76±0,07	0,6±0,11	3
AD02402	0,26±0,06	0,16±0,04	3
AD02403	0,54±0,06	0,43±0,12	3
AD02404	0,19±0,01	0,14±0,01	3

El día 1, se infectaron ratones hembra C57BL/6J (4-6 semanas, 4 en cada grupo) mediante administración intravenosa de una solución de vector de virus adenoasociado (AAV-GFP) que codificaba el factor XI Humano y el gen de la luciferasa. El día 8, a los ratones se les administró por vía subcutánea una única dosis de 2 mg/kg de agentes de ARNi de FXI o PBS. Se recogieron muestras de sangre el día 8, antes de la dosificación del ARNi, el día 21 y el día 28. Se aislaron muestras de plasma y se recogieron muestras de suero para cuantificar el nivel de proteínas mediante el protocolo ELISA. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

La Tabla 15 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* usando diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Dúplex AD N.º	FXI restante en comparación con el día 8 (Media $\pm$ ETM)		Dosis (mg/kg)
	Día 21	Día 28	
AD00990	0,15 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,05	2
AD00991	0,14 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,02	2
AD00997	0,16 $\pm$ 0,04	0,15 $\pm$ 0,05	2
AD02432	0,25 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,03	2
AD02433	0,4 $\pm$ 0,1	0,58 $\pm$ 0,05	2
AD02434	0,52 $\pm$ 0,08	0,63 $\pm$ 0,12	2
AD02435	1,16 $\pm$ 0,12	1,68 $\pm$ 0,16	2
AD02436	0,66 $\pm$ 0,11	0,67 $\pm$ 0,07	2
AD02437	0,42 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,06	2
AD02438	0,55 $\pm$ 0,09	0,65 $\pm$ 0,07	2
AD02439	0,24 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,06	2
AD02440	0,19 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,05	2
AD02441	0,24 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,14	2
AD02442	0,82 $\pm$ 0,12	0,98 $\pm$ 0,03	2
AD02443	0,15 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,03	2
AD02444	0,09 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,01	2
AD02445	0,15 $\pm$ 0,01	0,1 $\pm$ 0,03	2
AD02446	0,1 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02	2
AD02447	0,05 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0	2

Ejemplo 9

Pruebas *in vivo* de los dúplex de ARNip de FXI en el modelo de EP en PNH

- Se reclutaron monos macacos cangrejeros (de 3 a 5 años, 3~6 kg de peso, 3 monos en cada grupo) en el estudio. A cada mono se le administró por vía subcutánea una única dosis de 4 mg/kg de agentes de ARNip de FXI o PBS el día 1 (predosificación de ARNip). Después del ayuno nocturno, se extrajo plasma el día -14 (predosis), el día -7 (predosis), 1 (predosis), 8, 15, 22, 29, 43, 50 y 57; se tomaron biopsias de hígado el día -7 (predosis), 29 y 57. La concentración de proteína FXI en suero se midió mediante el método ELISA (kit ELISA de FXI, Abcam, 1002579-4), el resultado se muestra en la tabla 16. El nivel de ARNm de FXI en el hígado se midió mediante el método de QPCR, el resultado se muestra en la Tabla 17. La actividad de FXI también se midió mediante un analizador automático de coagulación sanguínea (Siemens), los resultados se muestran en la tabla 18.
- Tabla 16 Los resultados de la concentración de proteína FXI en suero se midieron mediante el método de ELISA

Dúplex AD N.º	FXI restante en comparación con la predosificación (%) (Media $\pm$ ETM)								Dosis (mg/kg)
	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	
AD009 90	53,41 $\pm 3,31$	36,31 $\pm 5,61$	22,88 $\pm 3,47$	21,06 $\pm 2,6$	18,28 $\pm 3,11$	19,6 $\pm$ 3,23	21,96 $\pm$ 3,58	23,54 $\pm$ 3,28	4
AD009 91	51,14 $\pm 3,45$	30,19 $\pm 2,1$	24,18 $\pm 5,99$	16,8 $\pm$ 2,38	21,7 $\pm$ 0,59	18,92 $\pm 0,71$	22,87 $\pm$ 1,93	23,13 $\pm$ 3,04	4
AD009 97	51,17 $\pm 0,64$	27,64 $\pm 2,22$	20,48 $\pm 1,76$	12,76 $\pm 1,83$	15,2 $\pm$ 1,74	16,04 $\pm 2,01$	24,49 $\pm$ 2,97	21,21 $\pm$ 1,49	4
AD009 99	55,43 $\pm 1,55$	50,06 $\pm 6,84$	39,88 $\pm 5,89$	32,11 $\pm 5,57$	32,94 $\pm 8,68$	27,98 $\pm 7,69$	38,45 $\pm$ 13,76	37,63 $\pm$ 9,47	4
AD009 98	69,26 $\pm 1,14$	51,84 $\pm 2,42$	40,36 $\pm 2,34$	26,97 $\pm 1,05$	29,18 $\pm 2,61$	32,98 $\pm 1,26$	41,79 $\pm$ 2,96	41,49 $\pm$ 2,81	4
AD010 02	51,89 $\pm 4,55$	33,71 $\pm 5,67$	26,52 $\pm 5,36$	23,95 $\pm 4,66$	24,36 $\pm 4,32$	25,17 $\pm 7,02$	29,96 $\pm$ 8,5	36,04 $\pm$ 5,18	4
AD010 16	52,82 $\pm 3,14$	36,16 $\pm 0,99$	29,16 $\pm 0,91$	27,77 $\pm 2,92$	28,06 $\pm 1,77$	26,81 $\pm 3,23$	36,35 $\pm$ 3,96	35,78 $\pm$ 4,25	4
AD016 06	59,18 $\pm 1,71$	44,86 $\pm 2,79$	36,93 $\pm 5,81$	44,21 $\pm 8,24$	42,59 $\pm 6,26$	46,44 $\pm 5,53$	53,87 $\pm$ 6,85	57,25 $\pm$ 6,59	4

Tabla 17 Los resultados del nivel de ARNm de FXI en el hígado se midieron mediante el método de QPCR.

Dúplex AD N.º	F11 restante con respecto al valor basal predosificación (Media $\pm$ ETM)	F11 restante con respecto al valor basal predosificación (Media $\pm$ ETM)	Dosificación mg/kg
	D29	D57	
AD00990	0,25 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,04	4
AD00991	0,17 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0	4
AD00997	0,2 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,02	4
AD00999	0,24 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,09	4
AD00998	0,21 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,09	4
AD01002	0,2 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,06	4
AD01016	0,2 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,06	4
AD01606	0,38 $\pm$ 0,15	0,57 $\pm$ 0,15	4

Tabla 18 Resultados de la actividad de FXI

Dúple x AD N.º	Actividad de FXI restante en comparación con la predosificación (%) (Media $\pm$ ETM)							
	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57
AD00 990	40,12 $\pm$ 5,28	23,3 $\pm$ 5, 19	14,72 $\pm$ 3,71	15,23 $\pm$ 3,92	21,6 $\pm$ 6, 31	17,46 $\pm$ 4, 59	24,87 $\pm$ 6, 51	24,09 $\pm$ 6, 51
AD00 991	30,55 $\pm$ 1,56	15,47 $\pm$ 1,11	13,17 $\pm$ 0,67	11,91 $\pm$ 0,96	18,07 $\pm$ 1,51	13,25 $\pm$ 1, 27	19,47 $\pm$ 2, 08	17,57 $\pm$ 0, 95

AD00 997	34,18± 1,62	16,64± 0,26	12,1±1, 55	13,25± 1,28	16,67± 1,24	16,28±3, 1	23,01±4, 12	21,06±3, 99
AD00 999	48,51± 5,04	25,61± 1,98	24,54± 1,56	24,76± 3,56	32,85± 7,92	37,58±1 1,96	38,98±1 2,72	36,38±9, 58
AD00 998	50,7±5, 02	27,61± 6,33	26,17± 8,28	25,87± 7,87	28,65± 8,97	28,36±9, 19	38,29±1 1,19	41,64±1 2,94
AD01 002	37,76± 3,41	20,59± 0,5	16,64± 1,22	17,39± 2,23	21,51± 0,51	21,05±1, 61	29,83±3, 48	31,94±4, 5
AD01 016	40,68± 7,97	24,69± 6,09	21,24± 7,01	21,03± 5,78	30,17± 10,1	28,1±8,7 1	39,88±1 3,17	37,48±1 2,76
AD01 606	41,65± 2,36	23,39± 2,59	21,55± 3,47	27,11± 5,31	30,22± 6,3	33,89±1 0,61	47,97±1 2,23	60,26±2 0,67

Ejemplo 10

Pruebas *in vivo* de los dúplex de ARNip de FXI en el modelo de EP en PNH

Se reclutaron monos macacos cangrejeros (de 3 a 5 años, 3~6 kg de peso, 3
5 monos en cada grupo) en el estudio. A cada mono se le administró por vía
subcutánea una única dosis de 6 mg/kg de agentes de ARNip de FXI o PBS el
día 1 (predosificación de ARNip). Después del ayuno nocturno, se extrajo plasma
el día -14 (predosis), el día -7 (predosis), 1 (predosis), 8, 15, 22, y 29; se tomaron
biopsias de hígado el día -7 (predosis), 29 y 57. La actividad de FXI también se
10 midió mediante un analizador automático de coagulación sanguínea (Siemens),
los resultados se muestran en la tabla 19.

Tabla 19 Resultados de la actividad de FXI

Dúplex AD N.º	Actividad de FXI restante en comparación con la predosificación (%) (Media $\pm$ ETM)				dosificación
	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	
AD00990-2	45,66 $\pm$ 5,86	23 $\pm$ 5,13	12,54 $\pm$ 2,8	9,69 $\pm$ 2,6	6 mpk
AD00991	49,84 $\pm$ 7,32	23,09 $\pm$ 5,4	17 $\pm$ 6,19	15,85 $\pm$ 6,39	6 mpk
AD00997-2	34,38 $\pm$ 7	16,49 $\pm$ 4,34	8,03 $\pm$ 1,82	5,32 $\pm$ 1,05	6 mpk
AD02352	32,15 $\pm$ 3,25	17,58 $\pm$ 6,17	9,27 $\pm$ 2,26	7,96 $\pm$ 2,14	6 mpk
AD02362	40,95 $\pm$ 1,84	20,81 $\pm$ 3,48	11,19 $\pm$ 0,26	11,35 $\pm$ 0,59	6 mpk
AD02375-1	34,58 $\pm$ 3,39	13,16 $\pm$ 1,35	6,68 $\pm$ 1,32	6,04 $\pm$ 1,52	6 mpk
AD02399	38,11 $\pm$ 3,81	16,69 $\pm$ 4,67	11,01 $\pm$ 3,68	9,6 $\pm$ 3,73	6 mpk
AD02444	53,17 $\pm$ 1,32	30,61 $\pm$ 4,2	18,27 $\pm$ 3,46	14,76 $\pm$ 3,1	6 mpk
AD02445	57,14 $\pm$ 13,11	27,83 $\pm$ 8,31	19,93 $\pm$ 6,53	15,29 $\pm$ 5,09	6 mpk
AD02446	58,26 $\pm$ 6,77	24,03 $\pm$ 2,58	14,51 $\pm$ 1,39	12,91 $\pm$ 1,19	6 mpk
AD02447	43,24 $\pm$ 3,1	21,41 $\pm$ 4,34	14,99 $\pm$ 2,73	12,8 $\pm$ 2,18	6 mpk

Ejemplo 11. Cribado *in vitro* de dúplex de ARNip de FXI

Se tripsinizaron células Huh7 y se ajustaron a la densidad adecuada, se
5 mezclaron con los complejos del plásmido psiCHECK(TM)-2 Vector y
Lipofectamine 2000 y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se
transfectaron con los ARNip de prueba o con un ARNip de control usando
Lipofectamine ARNiMax (Invitrogen - 13778-150) en el mismo momento de la
siembra siguiendo el protocolo de acuerdo con las recomendaciones del
10 fabricante. Los ARNip se probaron a dos concentraciones (1 nM y 0,1 nM) por

triplicado mediante el Ensayo de luciferasa Dual-Glo®. Los resultados se muestran en la Tabla 20.

La Tabla 20 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* usando
 5 diversos agentes de ARNi de FXI para inhibir la expresión de FXI. Las
 secuencias de dúplex utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla
 2.

Dúplex AV N.º	% de Inhibición	
	1 nM	0,1 nM
	MEDIA±DT	
AV06227	75,49±1,35	30,45±5,55
AV06228	77,41±0,49	35,10±2,74
AV06230	76,94±1,64	36,96±0,66
AV06231	65,75±0,06	18,32±2,69
AV06232	64,70±1,25	17,66±1,35
AV06233	84,42±0,71	38,39±3,03
AV06235	76,96±0,69	28,80±3,09
AV06236	71,58±1,47	20,93±6,90
AV06237	78,34±0,95	38,08±2,96
AV06238	67,44±1,13	20,26±0,84
AV06239	74,15±1,42	32,56±2,32
AV06240	43,19±2,15	11,90±5,32
AV06241	28,94±3,22	5,57±2,16
AV06234	72,02±0,51	20,75±2,98

AV01215	82,28±0,69	43,50±1,75
AV01219	32,13±0,28	-5,74±1,24

Equivalentes

Aunque en el presente documento se han descrito e ilustrado varias realizaciones de la presente invención, los expertos en la materia visualizarán fácilmente una diversidad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o uno o más de las ventajas descritas en el presente documento y cada una de dichas variaciones y/o modificaciones se considera que están dentro del alcance de la presente invención. De forma más general, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en el presente documento tienen por objeto servir de ejemplo y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se use el contenido de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán o serán capaces de determinar, usando únicamente la experimentación habitual, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Ha de entenderse, por lo tanto, que las realizaciones anteriores se presentan únicamente a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y equivalentes a las mismas; la invención puede ponerse en práctica de manera distinta a la descrita y reivindicada específicamente. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material y/o método individuales descritos en el presente documento. Además, cualquier combinación de dos o más de dichas características,

sistemas, artículos, materiales y/o métodos, si dichas características, sistemas, artículos, materiales y/o métodos no son incompatibles entre sí, se incluye en el ámbito de la presente invención.

5 Debe entenderse que todas las definiciones, como se definen y usan en el presente documento, prevalecen sobre las definiciones del diccionario, las definiciones de documentos incorporados por referencia y/o los significados habituales de los términos definidos.

10 Los artículos indefinidos "un" y "una", como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse como "al menos uno".

La expresión "y/o", como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse como "uno o ambos" de los elementos unidos de este modo, es decir, elementos que están presentes conjuntamente en algunos casos y presentes por separado en otros casos.

15 Opcionalmente, puede haber presentes otros elementos distintos de los identificados específicamente por la cláusula "y/o", relacionados o no con los elementos específicamente identificados, a menos que se indique claramente lo contrario.

20 Todas las referencias, patentes y solicitudes de patentes y publicaciones que se citan o a las que se hace referencia en la presente solicitud se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.