

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE LA SUBUNIDAD BETA E DE LA INHIBINA (INHBE)

REFERENCIA CRUZADA

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de y la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/489,325, presentada el 9 de marzo de 2023, cuya descripción se incorpora de este modo como referencia en su totalidad en la presente descripción.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 10 La presente solicitud contiene un XML de listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente y se incorpora de esta manera como referencia en su totalidad. Dicha copia XML, creada el mes XX, 20XX, se denomina XXXXX y tiene un tamaño de XXX,XXX bytes.

CAMPO DE LA INVENCION

- 15 La descripción se refiere al ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) que se dirige a genes de *INHBE*, y métodos para usar el ARNdh para inhibir la expresión de *INHBE* en una célula.

SUMARIO

- 20 La presente descripción se basa, en parte, en el desarrollo de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) dirigidos a genes de la subunidad beta E de la inhibina (*INHBE*), composiciones farmacéuticas que comprenden los ARNdh dirigidos a genes *INHBE* y métodos de uso de los ARNdh para inhibir la expresión de *INHBE* en una célula.

- En algunos aspectos, la descripción proporciona un ácido ribonucleico de doble hebra (ARN) para inhibir la expresión de *INHBE* que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una
- 25 de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde: (a) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 598, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 589; (b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 599, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la
- 30 secuencia de SEQ ID NO: 590; (c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 600, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 591; (d) la hebra antisentido

comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 601, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 592; (e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 602, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 593; (f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 603, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 594; (g) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 604, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 595; (h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 605, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 596; o (i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 606, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 597. En algunos aspectos, la descripción proporciona un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de INHBE, en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde: la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 616, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 607; (b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 617, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 608; (c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 618, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 609; (d) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 619, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 610; (e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 620, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 611; (f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 621, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que

comprende la secuencia de SEQ ID NO: 612; (g) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 622, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 613; (h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 623, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 614; o (i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 624, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 615.

En algunos aspectos, la descripción proporciona un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de INHBE que comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde: (a) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589; (b) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 599, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 590; (c) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 600, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 591; (d) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 601, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 592; (e) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 602, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 593; (f) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 603, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594; (g) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 604, y la hebra sentido

comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 595; (h) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 605, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 596; o (i) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 606, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 597. En algunos aspectos, la descripción proporciona un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de INHBE, en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde: la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 616, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 607; (b) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 617, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 608; (c) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 618, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 609; (d) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 619, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 610; (e) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 620, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 611; (f) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 621, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 612; (g) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 622, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia

de SEQ ID NO: 613; (h) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 623, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 614; o (i) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 624, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 615.

En algunas modalidades, el gen de INHBE es INHBE humano. En algunas modalidades, el INHBE es INHBE humano que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 588 (NM_031479.5).

En algunas modalidades, la hebra sentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a la secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615. En algunas modalidades, la hebra sentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614, o SEQ ID NO: 615. En algunas modalidades, la hebra sentido comprende: (a) 20 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615; (b) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615; (c) 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615; y/o (d) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594 o SEQ ID NO: 612. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra

sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624. En algunas

5 modalidades, la hebra antisentido comprende: (a) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624; (b)

10 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624; y/o (c) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra

15 sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624 . En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido que

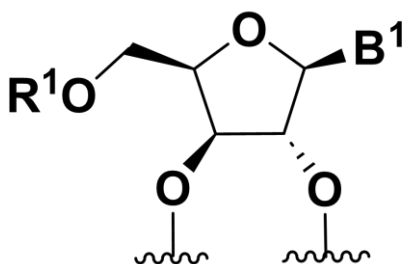
20 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614, o SEQ ID NO: 615 , y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO:

25 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624. En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590,

30 SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ

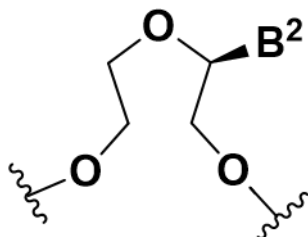
ID NO: 615. En algunas modalidades, la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 599 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 590. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 600 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 591. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 601 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 592. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 602 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 593. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 603 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 604 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 595. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 605 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 596. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 606 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 597. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 616 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 607. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 617 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 608. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 618 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 609. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 619 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 610. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 620 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 611. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 621 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 612. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 622 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 613. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 623 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 614. En algunas modalidades, la hebra

antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 624 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 615. En algunas modalidades, al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'), un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro, un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):

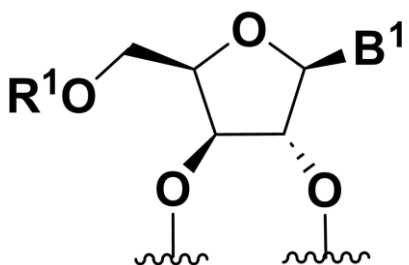


Fórmula (II);

en donde: cada uno de B¹ y B² es una nucleobase; y R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado.

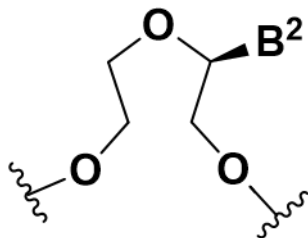
En algunas modalidades, la hebra antisentido tiene un saliente de nucleótido en el extremo 3' en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, el saliente de nucleótidos del extremo 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementarias. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 80 % complementarias. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden al

menos uno, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro nucleótidos desapareados. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a un ARNm objetivo correspondiente a un fragmento de ARNm de INHBE. En algunas modalidades, la hebra antisentido del ARNdh comprende al menos 80 % de complementariedad con el fragmento del ARNm de INHBE. En algunas modalidades, la hebra antisentido del ARNdh comprende uno, dos, tres o cuatro errores de apareamiento con el fragmento del ARNm de INHBE. En algunas modalidades, al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es al menos uno de un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido modificado 2'-fluoro; un nucleótido abásico invertido, un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA); una inosina, y un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'), un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



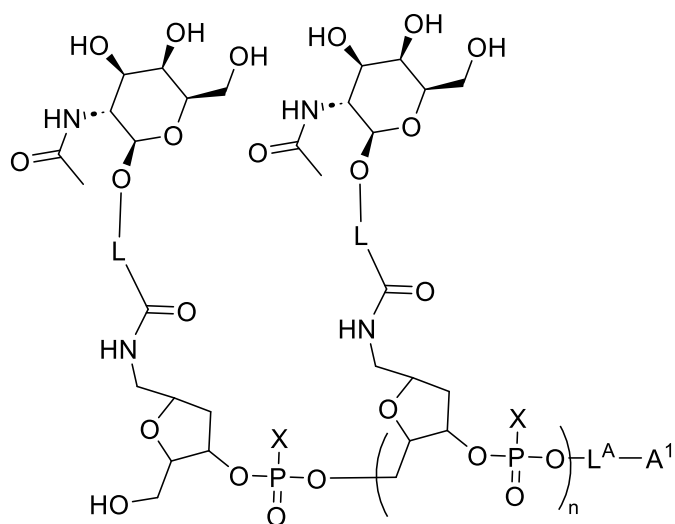
Fórmula (II);

en donde: cada uno de B^1 y B^2 es una nucleobase; y R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} alquilo; opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado, y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II). En algunas modalidades, cada uno de B^1 y B^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en adenina, uracilo, timina, citosina, guanina y análogos modificados de estos. En algunas modalidades, cada uno de B^1 y B^2 se selecciona independientemente de adenina, uracilo, citosina y análogos modificados de estos. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, en donde R^1 es $-CH_3$. En algunas modalidades, B^1 es uracilo. En algunas modalidades, R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo. En algunas modalidades, B^2 es adenina. En algunas modalidades, B^2 es uracilo. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 5'-5'. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 3'-3'. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' y un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' es una desoxitimidina con enlace 5'-5' y el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3' es una desoxitimidina con enlace 3'-3'. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un nucleótido que comprende el componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I) en el extremo 3'; opcionalmente en donde R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo.

En algunas modalidades, el nucleótido modificado es al menos uno de: nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un 5'-fosfato o mimético de fosfato, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un 2'-MOE (metoxietil)nucleótido, y/o un nucleótido 2'-arabino fluoro (2'-araF). En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende un mimético de fosfato en el extremo 5'; opcionalmente en donde el mimético de fosfato es un 5'-E-vinil-fosfonato o un 4'-O-fosfonato. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es al menos uno de: un nucleótido con modificación 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido con modificación 2'-amino, un nucleótido con modificación 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato y/o un nucleótido que comprende una base no natural.

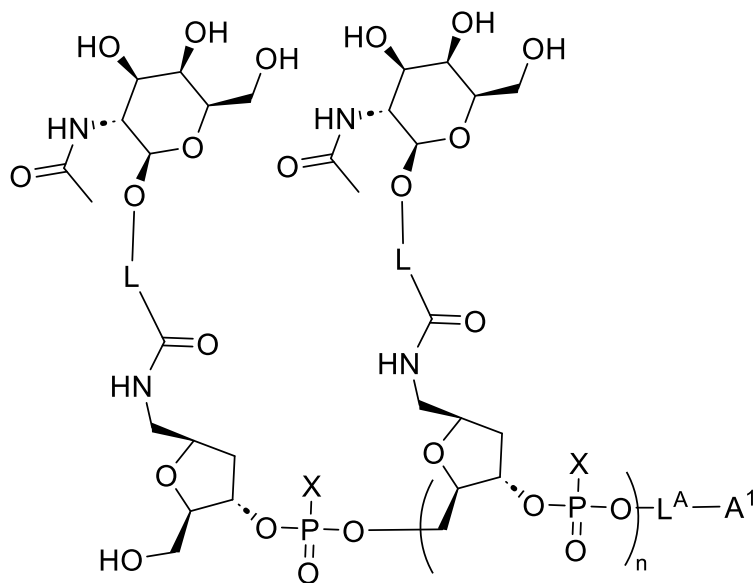
En algunas modalidades, la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprenden al menos un enlace internucleosídico seleccionado del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: A¹ es el punto de unión al ARNdh; cada caso de T¹ y T² se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros y alquileo; cada aparición de X se selecciona del grupo que consiste en -OH y -SH; y cada aparición de L es un enlazador; L^A está ausente o es un enlazador; y n es un número entero de 1 a 6. En algunas modalidades, cada caso de T¹ y T² se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros que tiene al menos un oxígeno de anillo y alquileo C₁₋₆. En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula (I-A):



Fórmula (I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula (I-A-I):



Fórmula (I-A-I)

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por o asociado con INHBE, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un ARNd_h de la descripción, o una composición farmacéutica de la descripción. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, el trastorno es una enfermedad cardiovascular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá mediante referencia a la siguiente descripción detallada que establece modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales: Las Figuras 1A-B muestran gráficos de barras del por ciento (%) de inhibición del ARNm de INHBE en células Huh-7 transfectadas con el ARNip modificado conjugado con GalNAc indicado a 10 nM y 0.1 nM, con relación al ARNm de INHBE en células con tratamiento simulado. Nivel de ARNm de INHBE medido por PCR cuantitativa y normalizado a GAPDH.

La Figura 2 muestra gráficos de compuestos de ARNip de INHBE ilustrativos en la línea celular Huh7 en un cribado de dosis única a 100 nM, 33 nM, 11 nM, 3.7 nM, 1.2 nM, 0.412 nM, 0.137 nM y 0.046 nM del ARNip seleccionado. El nivel de ARNm de INHBE se midió mediante PCR cuantitativa y se normalizó a GAPDH con relación a las células de control con tratamiento simulado y se determinó la KD promedio y SD.

La Figura 3 muestra un gráfico de barras del por ciento (%) de atenuación de ARNm de INHBE en células de hepatocitos humanos tratadas con el ARNip modificado, conjugado con GalNAc indicado a 10 nM y 1 nM con relación al ARNm de INHBE en células tratadas con PBS. Nivel de ARNm de INHBE medido por PCR cuantitativa y normalizado a GAPDH.

La Figura 4 muestra un gráfico de la expresión relativa de ARNm de *INHBE* en modelo de inyección hidrodinámica con los 13 ARNip modificados conjugados indicados, a 1 mg/kg, con relación a la expresión de *INHBE* en ratones tratados con PBS. Los niveles de ARNm de *INHBE* se midieron mediante PCR cuantitativa y se normalizaron a NEO.

La Figura 5 muestra un gráfico de la expresión relativa de ARNm de *INHBE* en modelo de inyección hidrodinámica con los 12 ARNip modificados conjugados indicados, a 1 mg/kg o 1.5 mg/kg, con relación a la expresión de *INHBE* en ratones tratados con PBS. Los niveles de ARNm de *INHBE* se midieron mediante PCR cuantitativa y se normalizaron a NEO.

La Figura 6 muestra un gráfico de barras de la expresión relativa de ARNm de *INHBE* en un modelo de primate no humano tratado con Compuestos de ARNip A y B a 5 mg/kg. Los niveles de ARNm de *INHBE* se midieron a través de PCR cuantitativa mediante el uso de muestras de biopsia de hígado, y normalizado al nivel de expresión de *INHBE* en el día -4 para cada animal individual.

Las Figuras 7A-7C mostrar gráficos que representan la actividad agonista de los compuestos evaluados en un ensayo informático de hTLR7 basado en células (Figura 7A), ensayo de indicador hTLR8 (Figura 7B), y ensayo de reportero de hTLR9 (Figura 7C). Para cada gráfico, el eje y muestra el nivel de actividad como un factor de cambio sobre las células no estimuladas. El eje x muestra la concentración de cada compuesto en nM (escala log10).

La Figura 8 muestra un gráfico de volcanes de genes expresados diferencialmente (DEG) entre diferentes grupos en células hepáticas humanas primarias (PHH) tratadas con compuestos de ARNip ilustrativos indicados. El eje x representa el log 2 (factor de cambio), mientras que el eje y representa la significación estadística para cada gen.

La Figura 9 muestra gráficos que representan las pruebas bioquímicas de ratones durante 7 días después de recibir una única dosis de PBS de control o compuesto de ARNip 100635, 100642 o 100643. Se muestra la concentración plasmática media de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), triglicéridos (TRIG), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), creatinina (CREZ), colesterol (COL), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína total en orina (UP) y urea en plasma (UREA).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en la descripción más abajo. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

La descripción proporciona oligonucleótidos de ARNd_h y métodos de uso de los oligonucleótidos de ARNd_h para inhibir la expresión de un gen de lipoproteína (A) (*INHBE*) en una célula o mamífero donde el oligonucleótido de ARNd_h se dirige a un gen *INHBE*. La descripción también proporciona composiciones y métodos para tratar afecciones y enfermedades patológicas en un mamífero causadas por la expresión de un gen *INHBE*, por ejemplo, enfermedad cardiovascular. Un oligonucleótido de ARNd_h de *INHBE* dirige la degradación específica de secuencia de ARNm de *INHBE*.

I. Definiciones

Para mayor comodidad, el significado de ciertos términos y frases usados en la descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas, se proporciona más abajo. Si existe una discrepancia aparente entre el uso de un término en otras partes de esta descripción y su definición proporcionada en esta sección, prevalecerá la definición en esta sección.

- 5 Como se usa en la presente, todos los valores numéricos o intervalos numéricos comprenden números enteros completos dentro de o que abarcan tales intervalos y fracciones de los valores o los números enteros dentro de o que abarcan intervalos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un intervalo de 90-100 % comprende 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 95 %, 97 %, *etc.*, así como también 91.1 %, 91.2 %, 91.3 %, 91.4 %, 91.5 %, 10 *etc.*, 92.1 %, 92.2 %, 92.3 %, 92.4 %, 92.5 %, *etc.*, y así sucesivamente. En otro ejemplo, la referencia a un intervalo de 1-5,000 veces comprende 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- o 20 veces, *etc.*, así como también 1.1-, 1.2-, 1.3-, 1.4- o 1.5 veces, *etc.*, 2.1-, 2.2-, 2.3-, 2.4-, o 2.5 veces, *etc.*, y así sucesivamente.

- Los artículos “un” y “una” se usan en la presente descripción para referirse a uno o a más de uno (es 15 decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento, por ejemplo, una pluralidad de elementos.

El término “que incluye” se usa en la presente descripción para significar, y se usa indistintamente con, la frase “que incluye, pero no se limita a”.

- El término “aproximadamente” se usa en la presente descripción para significar dentro de los 20 intervalos típicos de tolerancias en la técnica. Por ejemplo, “aproximadamente” puede entenderse como aproximadamente 2 desviaciones estándar de la media. En determinadas modalidades, aproximadamente significa ± 10 %. En determinadas modalidades, aproximadamente significa ± 5 %. Cuando “aproximadamente” está presente antes de una serie de números o un intervalo, se entiende que “aproximadamente” puede modificar cada uno de los números de la serie o intervalo

- 25 Se entiende que el término “al menos” antes de un número o serie de números incluye el número adyacente al término “al menos”, y todos los números o enteros subsecuentes que podrían incluirse lógicamente, como se desprende del contexto. Por ejemplo, el número de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico debe ser un número entero. Por ejemplo, “al menos 19 nucleótidos de una molécula de ácido nucleico de 21 nucleótidos” significa que 19, 20 o 21 nucleótidos tienen la 30 propiedad indicada. Cuando al menos está presente antes de una serie de números o un intervalo, se entiende que “al menos” puede modificar cada uno de los números en la serie o intervalo.

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

"G", "C", "A" y "U" representan generalmente cada uno un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como base, respectivamente. “T” y “dT” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a un desoxirribonucleótido en donde la nucleobase es timina, por ejemplo, desoxirribotimina. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” o “desoxirribonucleótido” también puede referirse a un nucleótido modificado, como se detalla más abajo, o un resto de reemplazo sustituto. El experto en la técnica es bien consciente de que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden reemplazarse por otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de apareamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que porta tal resto de reemplazo. Por ejemplo, sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como su base puede aparearse 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 descripción por un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. Las secuencias que comprenden tales restos de reemplazo son modalidades de la descripción.

“*INHBE*” se refiere al gen de la subunidad beta E de la inhibina. De acuerdo con el sitio web de NCBI NLM, este gen codifica un miembro de la superfamilia de proteínas TGF-beta (factor de crecimiento transformante-beta). La preproteína codificada se procesa proteolíticamente para generar una subunidad beta de inhibina. Las inhibinas se han implicado en la regulación de numerosos procesos celulares que incluyen la proliferación celular, la apoptosis, la respuesta inmunitaria y la secreción de hormonas. Este gen puede estar regulado positivamente en condiciones de estrés del retículo endoplásmico, y esta proteína puede inhibir la proliferación y el crecimiento celular en el páncreas y el hígado. Una secuencia de ARNm de *INHBE* humano es el número de acceso de GenBank NM_031479.5, incluido en la presente descripción como SEQ ID NO: 588. Una secuencia de ARNm de *INHBE* de macaco cangrejero (*Macaca mulatta*) es el número de acceso de GenBank XM_028847001.1.

Como se usa en la presente, “secuencia objetivo” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen *INHBE*, que

incluye ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario.

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

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “complementario”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación con una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridar y formar una estructura de híbrido bajo ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como se entenderá por el experto.

Por ejemplo, una primera secuencia de nucleótidos puede describirse como complementaria a una segunda secuencia de nucleótidos cuando las dos secuencias se hibridan (por ejemplo, se aparean) bajo condiciones de hibridación estrictas. Las condiciones de hibridación incluyen temperatura, fuerza iónica, pH y concentración de solvente orgánico para las etapas de recocido y/o lavado. El término condiciones de hibridación estrictas se refiere a las condiciones bajo las cuales una primera secuencia de nucleótidos se hibridará preferentemente con su secuencia objetivo, por ejemplo, una segunda secuencia de nucleótidos, y en menor medida a, o no en absoluto a, otras secuencias. Las condiciones de hibridación estrictas son dependientes de la secuencia y son diferentes bajo diferentes parámetros ambientales. Generalmente, se seleccionan condiciones de hibridación estrictas para que sean aproximadamente 5°C menor que el punto de fusión térmico (T_m) para la secuencia de nucleótidos a una fuerza iónica y pH definidos. El T_m es la temperatura (bajo fuerza iónica y pH definidos) a la que el 50 % de las primeras secuencias de nucleótidos hibridan con una secuencia objetivo perfectamente emparejada. Una guía extensa sobre la hibridación de ácidos nucleicos se encuentra en, por ejemplo, Tijssen (1993) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes* part I, capítulo. 2, “Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays,” Elsevier, N.Y. (“Tijssen”). Pueden aplicarse otras condiciones, tales como condiciones fisiológicamente relevantes que pueden encontrarse dentro de un organismo. El experto podrá determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la aplicación final de los nucleótidos hibridados.

Esto incluye apareamiento de bases del oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos con el oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos a lo largo de toda la longitud de la primera y segunda secuencia de nucleótidos. Tales secuencias pueden denominarse “totalmente complementarias” con respecto a cada una de ellas en la presente descripción. Sin embargo, cuando una primera secuencia se denomina “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en la presente descripción, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar una o más, pero generalmente no más de 4, 3, o 2 pares de bases desapareados tras la hibridación, mientras se mantiene la capacidad de hibridar en las condiciones más relevantes para su aplicación final. Sin embargo, cuando se diseñan dos oligonucleótidos para formar, tras la hibridación, uno o más salientes de hebra simple, tales salientes no se considerarán errores de apareamiento con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNdh que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido más corto, aún puede denominarse “completamente complementario” para los fines descritos en la presente descripción.

Las secuencias “complementarias”, como se usa en la presente, también pueden incluir, o formarse completamente de, pares de bases no Watson-Crick y/o pares de bases formados a partir de nucleótidos no naturales y modificados, en la medida en que se cumplan los requisitos anteriores con respecto a su capacidad de hibridarse. Tales pares de bases no Watson-Crick incluyen, pero sin limitarse a, apareamiento de bases G:U Wobble o Hoogsteen.

Los términos “complementario”, “totalmente complementario” y “sustancialmente complementario” en la presente descripción pueden usarse con respecto a la coincidencia de bases entre la hebra sentido y la hebra antisentido de un ARNdh, o entre la hebra antisentido de un ARNdh y una secuencia objetivo, como se entenderá a partir del contexto de su uso.

Como se usa en la presente, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario a al menos parte de” un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario a una porción contigua del ARN mensajero de interés (por ejemplo, un *INHBE* que codifica ARNm) que incluye una UTR 5', un marco de lectura abierto (ORF) o una UTR 3'. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario a al menos una parte de un ARNm de *INHBE* si la secuencia es sustancialmente complementaria a una porción no interrumpida de un *INHBE* que codifica ARNm.

En una modalidad, la hebra antisentido del ARNdh es suficientemente complementaria a un ARNm objetivo para provocar la escisión del ARNm objetivo.

El término “ARN de doble hebra” o “ARNdh”, como se usa en la presente, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura de híbrido que comprende dos hebras de ácido nucleico antiparalelas y sustancialmente complementarias, como se definió anteriormente. En general, la mayoría de los nucleótidos de cada hebra son ribonucleótidos, pero como se describe en detalle en la presente descripción, cada o ambas hebras también pueden incluir al menos un no ribonucleótido, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, como se usa en esta descripción, “ARNdh” puede incluir modificaciones químicas a ribonucleótidos, que incluyen modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos e incluyen todos los tipos de modificaciones descritas en la presente descripción o conocidas en la técnica. Cualquier modificación de este tipo, como se usa en una molécula de tipo ARNip, se abarca por “ARNdh” para los propósitos de esta descripción y reivindicaciones.

Las dos hebras que forman la estructura dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande, o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos hebras son parte de una molécula más grande y, por lo tanto, se conectan mediante una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina “lazo de horquilla”. Cuando las dos hebras se conectan covalentemente por medios distintos de una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura de híbrido, la estructura de conexión se denomina “enlazador”. Las hebras de ARN pueden tener el mismo o un número diferente de nucleótidos. El número máximo de pares de bases es el número de nucleótidos en la hebra más corta del ARNdh menos cualquier saliente que esté presente en el híbrido. Además de la estructura dúplex, un ARNdh puede comprender uno o más salientes de nucleótidos. El término “ARNip” también se usa en la presente descripción para referirse a un ARNdh como se describió anteriormente.

Como se usa en la presente, un “saliente de nucleótido” se refiere al nucleótido o nucleótidos no apareados que sobresalen de la estructura de doble hélice de un ARNdh cuando un extremo 3' de una hebra del ARNdh se extiende más allá del extremo 5' de la otra hebra, o viceversa. “Rompe” o “extremo romo” significa que no hay nucleótidos no apareados en ese extremo del ARNdh, es decir, sin saliente de nucleótidos. Un ARNdh de “extremo romo” es un ARNdh que es de doble hebra en toda su longitud, es decir, sin saliente de nucleótido en ningún extremo de la molécula.

El término “hebra antisentido” se refiere a la hebra de un ARNdh que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia objetivo. Como se usa en la presente, el término “región de complementariedad” se refiere a la región de la hebra antisentido que es sustancialmente complementaria a una secuencia, por ejemplo, una secuencia objetivo, como se define en la presente descripción. Cuando la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia objetivo, los errores de apareamiento se toleran más en las regiones terminales y, si están presentes, generalmente están en una región o regiones terminales, por ejemplo, dentro de 6, 5, 4, 3 o 2 nucleótidos del extremo 5’ y/o 3’.

El término “hebra sentido”, como se usa en la presente, se refiere a la hebra de un ARNdh que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra antisentido.

“Introducir en una célula”, cuando se refiere a un ARNdh, significa facilitar la captación o absorción en la célula, como se entiende por los expertos en la técnica. La absorción o captación de ARNdh puede ocurrir a través de difusión no asistida o procesos celulares activos, o mediante agentes o dispositivos auxiliares. El significado de este término no se limita a las células *in vitro*; un ARNdh también puede “introducirse en una célula”, en donde la célula es parte de un organismo vivo. En tal caso, la introducción en la célula incluirá el suministro al organismo. Por ejemplo, para el suministro *in vivo*, el ARNdh puede inyectarse en un sitio de tejido o administrarse sistémicamente. La introducción *in vitro* en una célula incluye métodos conocidos en la técnica tales como electroporación y lipofección. En la presente descripción se describen o se conocen enfoques adicionales en la técnica.

Los términos “silenciar”, “inhibir la expresión de”, “regular a la baja la expresión de”, “suprimir la expresión de” y similares en la medida en que se refieren a un gen *INHBE*, en la presente descripción se refiere a la supresión al menos parcial de la expresión de un gen *INHBE*, como lo manifiesta una reducción de la cantidad de ARNm que puede aislarse de una primera célula o grupo de células en las que un gen *INHBE* se transcribe y que se ha tratado o se ha tratado de manera que la expresión de un gen *INHBE* está inhibido, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idéntico a la primera célula o grupo de células pero que se ha o no tratado de esta manera (células de control). El grado de inhibición se expresa generalmente en términos de

$$\frac{(\text{ARNm en células de control}) - (\text{ARNm en células tratadas})}{(\text{ARNm en células de control})} \bullet 100 \%$$

Alternativamente, el grado de inhibición puede darse en términos de una reducción de un parámetro que está funcionalmente vinculado a la expresión génica de *INHBE*, por ejemplo, la cantidad de

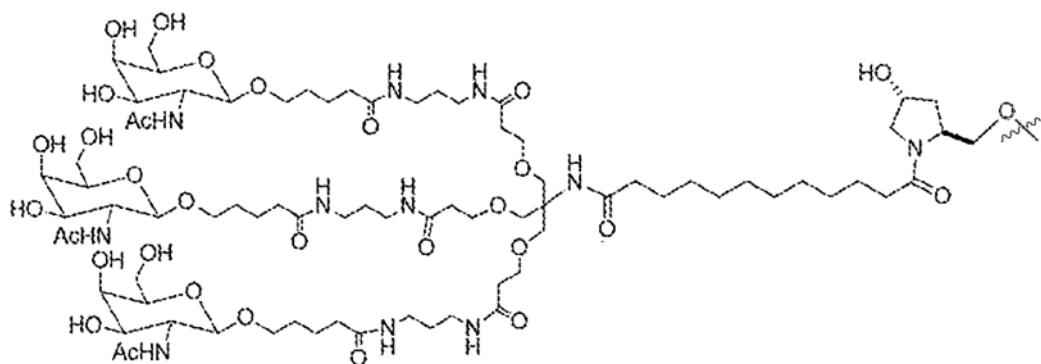
proteína que se codifica por un *INHBE* gen que se secreta por una célula, el nivel de lípidos en plasma o el número de células que presentan un determinado fenotipo. En principio, el silenciamiento génico de *INHBE* puede determinarse en cualquier célula que exprese el objetivo, ya sea constitutivamente o mediante ingeniería genómica, y mediante cualquier ensayo apropiado. Sin embargo, cuando se necesita una referencia para determinar si un ARNdh dado inhibe la expresión de un gen *INHBE* en cierto grado y, por lo tanto, se abarca en la descripción, los ensayos proporcionados en los Ejemplos más abajo servirán como tal referencia.

Por ejemplo, en ciertos casos, la expresión de un gen *INHBE* se suprime por al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % mediante la administración del oligonucleótido de doble hebra de la descripción. En algunas modalidades, un gen *INHBE* se suprime en al menos aproximadamente 60 %, 70 % u 80 % mediante la administración del oligonucleótido de doble hebra de la descripción. En algunas modalidades, un gen *INHBE* se suprime en al menos aproximadamente 85 %, 90 % o 95 % mediante la administración de la doble hebra de la descripción.

Como se usa en la presente descripción, en el contexto de expresión de *INHBE*, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares, se refieren al alivio o alivio de los procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*. En el contexto de la presente descripción en la medida en que se refiere a cualquiera de las otras condiciones enumeradas en la presente descripción a continuación (que no son procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*), los términos “tratar”, “tratamiento” y similares significan aliviar o aliviar al menos un síntoma asociado con dicha afección, o ralentizar o revertir la progresión de dicha afección.

Como se usa en la presente, las frases “cantidad eficaz” se refieren a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o manejo de procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE* o un síntoma evidente de procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*. La cantidad específica que es efectiva puede determinarse fácilmente por un médico común, y puede variar en dependencia de factores conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, el tipo de procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*, la historia clínica del paciente y la edad, la etapa de los procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*, y la administración de otros procesos antipatológicos mediados por agentes de expresión de *INHBE*.

Como se usa en la presente, una “composición farmacéutica” comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un ARNdh y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente, “cantidad farmacológicamente eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o



L96

II. Ácidos ribonucleicos de doble hebra (ARNdh)

En un aspecto de la descripción, en la presente descripción se proporcionan moléculas de ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de un *INHBE* gen, por ejemplo, en una célula dentro de un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano). El uso de estos oligonucleótidos de ARNdh permite la degradación dirigida de los ARNm del gen correspondiente (gen *INHBE*) en mamíferos.

En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra antisentido que tiene una región de complementariedad que es complementaria a al menos una parte de un ARNm o un fragmento de ARNm formado en la expresión de un gen *INHBE*. En algunas modalidades, el ARNdh comprende al menos 70 % de complementariedad con el ARNm o el fragmento de ARNm del ARNm de *INHBE* humano.

En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, el ARNdh es el Compuesto 100494, 100506, 100509, 100535, 100557, 100561, 100563, 100563, 100569, 100580, 100589, 100604, 100613, 100625 y 100629. En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada

una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, el ARNdh es el Compuesto 100635, 100636, 100637, 100638, 100639, 100640, 100641, 100642, 100643, 100644, 100645, 100646 y 100647. En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En determinadas modalidades, el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, el ARNdh es el Compuesto 100643, 100647, 100648, 100649, 100650, 100651, 100652, 100653, 100654, 100655, 100656 y 100657. En algunas modalidades, el *INHBE* es *INHBE* humano. En algunas modalidades, el *INHBE* es *INHBE* humano que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 588 (NM_031479.5).

En algunas modalidades, la hebra sentida es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras sentido enumeradas en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra sentida es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras sentido enumeradas en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras sentido enumeradas en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida

comprende 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra sentida se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 8 y la Tabla 9.

En algunas modalidades, la hebra antisentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras antisentido enumeradas en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la hebra antisentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras antisentido enumeradas en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la hebra antisentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a las hebras antisentido enumeradas en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende al menos 16, 17,

18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10. En algunas modalidades, la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10.

En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2, y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 1 y la Tabla 2. En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7, y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 6 y la Tabla 7. En algunas modalidades, la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10, y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido mostrada en la Tabla 9 y la Tabla 10.

En algunas modalidades, el ARNdh tiene un error de apareamiento con un fragmento de ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, el ARNdh comprende uno o dos errores de apareamiento con el ARNm o fragmento de ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, el ARNdh es más de 70 % idéntico al ARNm o fragmento de ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, el ARNdh es más de 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntico al ARNm o fragmento de ARNm de *INHBE* humano. En algunas modalidades, la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a un ARNm objetivo correspondiente a un fragmento de ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, la hebra antisentido del ARNdh comprende al menos 80 % de complementariedad con el fragmento del ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, el error de apareamiento está en la hebra sentido. En algunas modalidades, el error de apareamiento está en la hebra antisentido. En algunas modalidades, la hebra antisentido del ARNdh comprende uno, dos, tres o cuatro errores de apareamiento con el fragmento del ARNm de *INHBE*. En algunas modalidades, el error de apareamiento se ubica en el medio del ARNdh. En algunas modalidades, el error de apareamiento se encuentra en la región 5' o 3' del ARNdh. En algunas modalidades, el error de apareamiento no es mayor de 5 nucleótidos del extremo 5' o 3' del ARNdh.

En algunas modalidades, al menos una hebra del ARNdh comprende un saliente 3' o 5' de al menos 1 nucleótido. En algunas modalidades, el saliente es de al menos 2 o al menos 3 nucleótidos. En algunas modalidades, en el ARNdh al menos una hebra comprende un saliente 3'. En algunas modalidades, en el ARNdh al menos una hebra comprende un saliente 5'.

- 5 En algunas modalidades, la hebra antisentido tiene un saliente de nucleótido en el extremo 3' en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, el saliente de nucleótidos del extremo 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementarias. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 80
10 % complementarias. En algunas modalidades, la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden al menos uno, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro nucleótidos desapareados.

- El ARNdh puede sintetizarse mediante métodos estándar conocidos en la técnica como se analiza más detalladamente más abajo, por ejemplo, mediante el uso de un sintetizador de ADN automatizado, tal como están disponibles comercialmente, por ejemplo, Biosearch, Applied
15 Biosystems, Inc. El ARNdh incluye dos hebras de ARN que son suficientemente complementario para hibridar y formar una estructura dúplex. Una hebra del ARNdh (la hebra antisentido) incluye una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia objetivo, derivada de la secuencia de un ARNm formado durante la expresión de un gen *INHBE*, la otra hebra (la hebra sentido) incluye una región que es complementaria a la hebra antisentido, de manera que las dos
20 hebras se hibridan y forman una estructura dúplex cuando se combinan en condiciones adecuadas. En algunas modalidades, la estructura dúplex es entre 15 y 30 o entre 25 y 30, o entre 18 y 25, o entre 19 y 24, o entre 19 y 21, o 19, 20, o 21 pares de bases de longitud. En una modalidad, el híbrido es de 19 pares de bases de longitud. En otra modalidad, el híbrido es de 20 pares de bases de longitud. En otra modalidad, el híbrido es de 21 pares de bases de longitud. Cuando se usan en combinación
25 dos ARN de hebra simple (ARNhs) diferentes, las longitudes del dúplex pueden ser idénticas o pueden diferir.

- En algunas modalidades, cada hebra del ARNdh de la presente descripción tiene entre 15 y 30, o entre 18 y 25, o 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 nucleótidos de longitud. En otras modalidades, cada hebra es de aproximadamente 25-30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, cada hebra
30 del dúplex es de la misma longitud o de diferentes longitudes. Cuando se usan dos ARNhs diferentes en combinación, las longitudes de cada hebra de cada ARNhs pueden ser idénticas o pueden diferir.

En algunas modalidades, el ARNip incluye ARNdh que es más largo que 21-23 nucleótidos, por ejemplo, ARNdh que es lo suficientemente largo como para ser procesado por la enzima Dicer RNasa III en ARNip de 21-23 pares de bases que después se incorpora en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). En consecuencia, un ARNdh de la descripción tiene al menos 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o al menos 100 pares de bases de longitud.

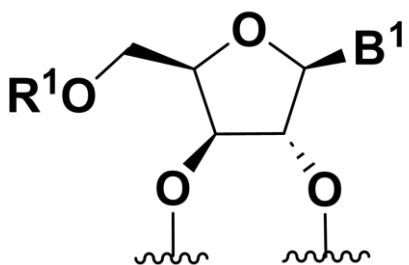
Inhibición de la expresión del gen *INHBE* puede analizarse mediante, por ejemplo, un ensayo basado en ácido nucleico, tal como mediante PCR cuantitativa, o mediante un método basado en proteínas, tal como mediante transferencia Western. Expresión de un gen *INHBE* puede reducirse en al menos 50 % cuando se mide mediante un ensayo como se describe en los Ejemplos más abajo. Por ejemplo, la expresión de un gen *INHBE* en cultivo celular, tal como en células Huh-7, puede analizarse mediante la medición de los niveles de ARNm de *INHBE*, tal como mediante ensayo de PCR cuantitativa, o mediante la medición de niveles de proteínas, tal como mediante ensayo ELISA.

En otro aspecto, la descripción proporciona una iARN por oligonucleótido antisentido de hebra simple. Un oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido de hebra simple que es complementario a una secuencia dentro del ARNm objetivo. Los oligonucleótidos antisentido pueden inhibir la traducción de manera estequiométrica mediante el apareamiento de bases con el ARNm y obstruyendo físicamente la maquinaria de traducción, ver Dias, N. y otros, (2002) Mol. Cancer Ther. 1:347-355. Los oligonucleótidos antisentido también pueden inhibir la expresión de proteínas objetivo al unirse al ARNm objetivo y promover la destrucción del ARNm objetivo a través de Rnasa-H. La molécula de ARN antisentido de hebra simple puede tener de aproximadamente 13 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud y tener una secuencia que es complementaria a una secuencia objetivo. Por ejemplo, la molécula de ARN antisentido de hebra simple puede comprender una secuencia que es al menos aproximadamente 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más nucleótidos contiguos de una de las secuencias antisentido en la Tabla 1 y la Tabla 2, la Tabla 6 y la Tabla 7, o la Tabla 9 y la Tabla 10.

Modificaciones

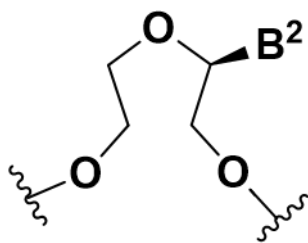
En determinadas modalidades, el ARNdh se modifica químicamente para mejorar la estabilidad del ARNdh. Los ácidos nucleicos presentados en la descripción pueden sintetizarse y/o modificarse mediante métodos bien establecidos en la técnica, tales como los descritos en “Current protocols in nucleic acid chemistry”, Beaucage, S.L. y otros. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, Estados Unidos, que se incorpora de este modo en la presente descripción como referencia. Los ejemplos específicos de compuestos de ARNdh útiles en esta descripción incluyen ARNip que

contienen cadenas principales modificadas o enlaces internucleosídicos no naturales. Como se define en esta descripción, los ARNdh que tienen cadenas principales modificadas incluyen aquellos que retienen un átomo de fósforo en la cadena principal y aquellos que no tienen un átomo de fósforo en la cadena principal. Para los propósitos de esta descripción, y como a veces se hace referencia en la técnica, los ARNdh modificados que no tienen un átomo de fósforo en su cadena principal internucleosídico también pueden considerarse oligonucleósidos. En algunas modalidades, una cadena principal de ARNdh modificada incluye al menos uno de: un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro; un nucleótido abásico invertido, un ácido nucleico de timidina-glicol (GNA) S-isómero; una inosina, y un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'), un ácido nucleico de timidina-glicol (GNA) S-isómero, un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

cada uno de B¹ y B² es una nucleobase; y

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado.

En algunas modalidades, el nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I) comprende una nucleobase representada por B^1 , en donde B^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en adenina, uracilo, timina, citosina, guanina y análogos modificados de estos. En algunas modalidades, el nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II) comprende una nucleobase representada por B^2 , en donde B^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en adenina, uracilo, timina, citosina, guanina y análogos modificados de estos. En algunas modalidades, cada uno de B^1 y B^2 se selecciona independientemente de adenina, uracilo, citosina y análogos modificados de estos. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es $-CH_3$. En algunas modalidades, B^1 es uracilo. En algunas modalidades, R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo. En algunas modalidades, B^2 es adenina. En algunas modalidades, B^2 es uracilo.

En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 3'-3'. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' y un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' es una desoxitimidina con enlace 5'-5' y el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3' es una desoxitimidina con enlace 3'-3'. En algunas modalidades, la hebra sentida comprende un nucleótido que comprende el componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I) en el extremo 3'; opcionalmente en donde R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo.

En algunas modalidades, la modificación incluye uno o más fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, fosfonatos de metilo y otros alquilo que incluyen 3'-alquilenos fosfonatos y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen 3'-amino fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5', análogos con enlace 2'-5' de estos) que tienen polaridad invertida en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están enlazados 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. También se incluyen varias sales, sales mixtas y formas de ácido libre.

En algunas modalidades, el nucleótido modificado incluye al menos uno de: nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un 5'-fosfato o mimético de fosfato, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un 2'-MOE

(metoxietil)nucleótido, y/o un nucleótido 2'-arabino fluoro (2'-araF). En algunas modalidades, la hebra antisentido de nucleótido modificada comprende un mimético de fosfato en el extremo 5'; opcionalmente en donde el mimético de fosfato es un 5'-E-vinil-fosfonato o un 4'-O-fosfonato.

En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende al menos uno de: un nucleótido con modificación 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido con modificación 2'-amino, un nucleótido con modificación 2'-alquilo, nucleótido de morfolino, un fosforamidato y/o un nucleótido que comprende una base no natural.

En algunas modalidades, la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprenden al menos un enlace internucleosídico seleccionado del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquileno fosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforomorfolidato, un enlace fosforopiperazidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato. En algunas modalidades, la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprenden al menos un enlace modificado nucleotídico. En algunas modalidades, todos los enlaces nucleotídicos en la hebra antisentido son enlaces modificados. En algunas modalidades, la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprenden al menos un enlace fosforotioato (PS).

Conjugados

Otra modificación de los ARNdh de la descripción implica el enlace químico al ARNdh de uno o más ligandos o restos de direccionamiento o conjugados que potencian la actividad, la distribución celular o la captación celular del ARNdh (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) Tales restos incluyen, pero no se limitan a restos lipídicos tales como un resto de colesterol (Letsinger y otros., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), ácido cólico (Manoharan y otros., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), un tioéter, por ejemplo, beril-S-tritilol (Manoharan y otros., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan y otros., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser y otros., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), una cadena alifática, por ejemplo, residuos de dodecandiol o undecilo (Saison-Behmoaras y otros., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov y otros., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk y otros., Biochimie, 1993, 75:49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o trietil-amonio 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-fosfonato (Manoharan y otros.,

Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea y otros. , Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan y otros., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973), o ácido adamantano acético (Manoharan y otros., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), un resto palmitilo (Mishra y otros., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), o un resto octadecilamina o hexilamino-carboniloxicolessterol (Crooke y otros., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) se conjuga al extremo 5', extremo 3' o ambos extremos del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) se conjuga al extremo 3' de la hebra sentido del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) se conjuga al extremo 3' de la hebra antisentido del ARNdh modificado. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) se conjuga al extremo 5' de la hebra sentido del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento (por ejemplo, una GalNAc de la presente descripción, por ejemplo, tri-GalNAc6) se conjuga al extremo 5' de la hebra antisentido del ARNdh modificado. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento es al menos una N-acetil-galactosamina (GalNAc).

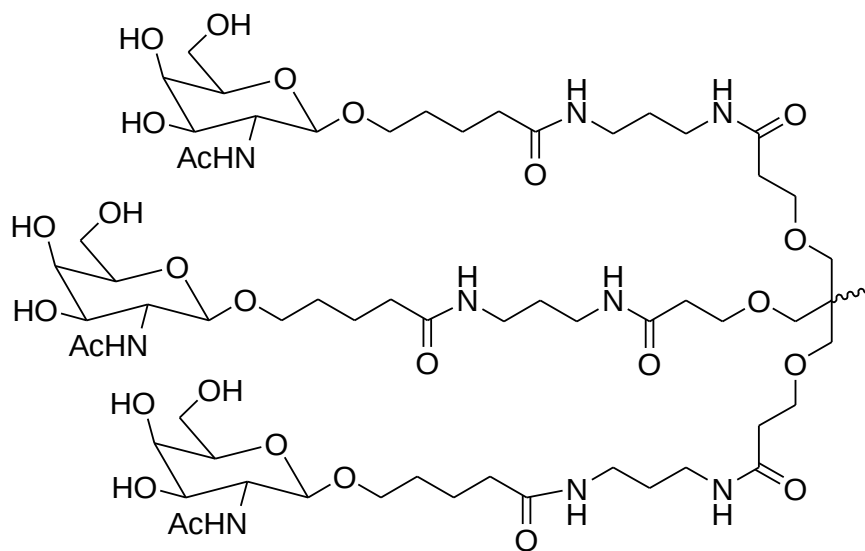
En algunas modalidades, el ARNdh puede modificarse por un grupo no ligando. Se han conjugado varias moléculas no ligando a ARNdh para potenciar la actividad, distribución celular o captación celular del ARNdh, y los procedimientos para realizar tales conjugaciones están disponibles en la literatura científica. Tales restos no ligando incluyen restos lipídicos, tales como colesterol (Letsinger y otros., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), ácido cólico (Manoharan y otros., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritiltiol (Manoharan y otros., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan y otros., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), un tiocolesterol (Oberhauser y otros., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), una cadena alifática, por ejemplo, dodecandiol o residuos de undecilo (Saison-Behmoaras y otros., EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov y otros., FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk y otros. , Biochimie, 1993, 75:49), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan y otros. , Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea y otros. , Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan y otros., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), o ácido adamantano acético (Manoharan y otros.,

Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), un resto palmitilo (Mishra y otros., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), o un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke y otros., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923). Los protocolos de conjugación típicos implican la síntesis de ARNdh que portan un enlazador de amino en una o más posiciones de la secuencia de oligonucleótidos. El grupo amino se hace reaccionar después con la molécula que se conjuga mediante el uso de reactivos de acoplamiento o activación apropiados. La reacción de conjugación puede realizarse con el ARNdh aún unido al soporte sólido o después de la escisión del ARNdh en la fase de solución. El conjugado de ARNdh puede purificarse, por ejemplo, mediante métodos de HPLC.

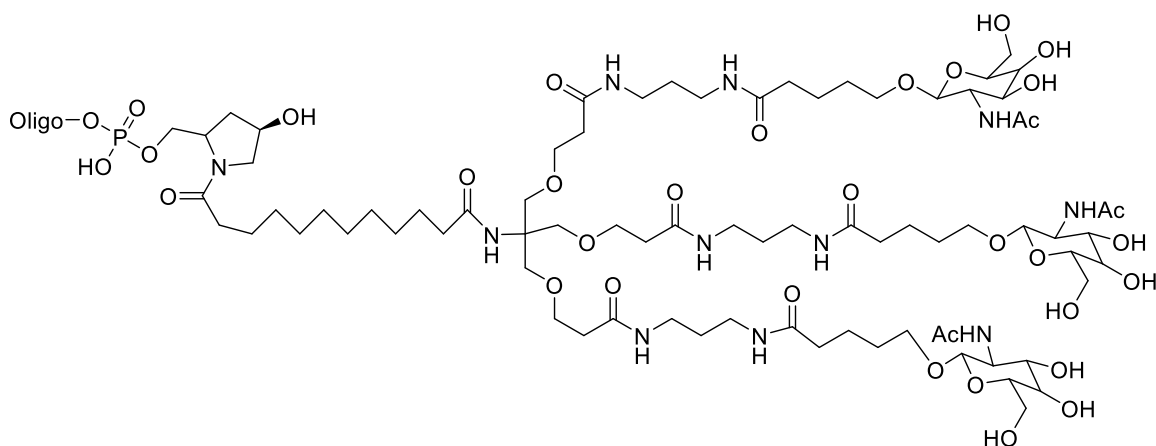
La conjugación de un ligando a un ARNdh puede mejorar su absorción celular, así como también su objetivo a un tejido particular o su captación por tipos específicos de células tales como células hepáticas. En ciertos casos, un ligando hidrófobo se conjuga al ARNdh para facilitar la penetración directa de la membrana celular y/o la captación a través de las células hepáticas. Alternativamente, el ligando conjugado al ARNdh es un sustrato para la endocitosis mediada por receptores. Estos enfoques se han usado para facilitar la penetración celular de oligonucleótidos antisentido, así como también de agentes de ARNdh. Por ejemplo, el colesterol se ha conjugado a varios oligonucleótidos antisentido, lo que da como resultado compuestos que son sustancialmente más activos en comparación con sus análogos no conjugados. Ver M. Manoharan Antisense & Nucleic Acid Drug Development 2002, 12, 103. Otros compuestos lipofílicos que se han conjugado a oligonucleótidos incluyen ácido 1-pireno butírico, 1,3-bis-O-(hexadecil)glicerol y mentol. Un ejemplo de un ligando para la endocitosis mediada por receptores es el ácido fólico. El ácido fólico entra en la célula por endocitosis mediada por receptores de folato. Los compuestos de ARNdh que portan ácido fólico se transportarían eficientemente a la célula a través del endocitosis mediada por receptores de folato. Li y compañeros informan que la unión de ácido fólico al extremo 3' terminal de un oligonucleótido dio como resultado un aumento de 8 veces en la captación celular del oligonucleótido. Li, S.; Deshmukh, H. M.; Huang, L. Pharm. Res. 1998, 15, 1540. Otros ligandos que se han conjugado a oligonucleótidos incluyen polietilenglicoles, grupos de carbohidratos, agentes de reticulación, conjugados de porfirina, péptidos y lípidos de suministro tales como colesterol y coleslerilamina. Los ejemplos de grupos de carbohidratos incluyen Chol-p-(GalNAc)₃ (N-acetil galactosamina colesterol) y LCO(GalNAc)₃ (N-acetil galactosamina – 3'-litocólico-oleoilo). Conjugados de carbohidratos

En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNdh de la descripción comprende además un carbohidrato. El ARNdh conjugado con carbohidratos es ventajoso para el suministro *in vivo* de ácidos nucleicos, así como también composiciones adecuadas para *in vivo* terapéutico, como se describe en la presente descripción. Como se usa en la presente, “carbohidrato” se refiere a un compuesto que es un carbohidrato *per se* compuesto por una o más unidades de monosacáridos que tienen al menos 6 átomos de carbono (que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos) con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre unido a cada átomo de carbono; o un compuesto que tiene como parte de la misma un resto de carbohidrato compuesto por una o más unidades de monosacáridos cada una que tiene al menos seis átomos de carbono (que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos), con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre unido a cada átomo de carbono. Los carbohidratos representativos incluyen los azúcares (mono-, di-, tri- y oligosacáridos que contienen de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8 o 9 unidades de monosacáridos) y polisacáridos tales como almidones, glucógeno, celulosa y gomas de polisacáridos. Los monosacáridos específicos incluyen azúcares C5 y superiores (por ejemplo, C5, C6, C7 o C8); los di- y trisacáridos incluyen azúcares que tienen dos o tres unidades de monosacáridos (por ejemplo, C5, C6, C7 o C8).

En algunas modalidades, un conjugado de carbohidrato para su uso en las composiciones y métodos de la descripción es un monosacárido. En algunas modalidades, el monosacárido es una N-acetilgalactosamina, de fórmula I o fórmula II tal como



Fórmula I



Fórmula II.

En algunas modalidades, un carbohidrato se conjuga al extremo 5', extremo 3' o ambos extremos del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 3' de la hebra sentido del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 3' de la hebra antisentido del ARNdh modificado. En algunas modalidades, el carbohidrato es al menos una N-acetil-galactosamina (GalNAc).

III. Composiciones farmacéuticas

En la presente descripción también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los ARNdh dirigidos a *INHBE* genes de la descripción.

En determinadas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un ARNdh, como se describe en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que contiene el ARNdh es útil para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la expresión o actividad de un *INHBE* genes, tales como procesos patológicos mediados por el direccionamiento al gen *INHBE*. Tales composiciones farmacéuticas se formulan en base al modo de suministro.

Las composiciones farmacéuticas presentadas en la presente descripción se administran en dosis suficientes para inhibir la expresión de genes *INHBE*.

El experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis y el momento requeridos para tratar eficazmente a un sujeto, que incluyen, entre otros, la gravedad de la enfermedad o trastorno, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición puede incluir un tratamiento único o una serie de tratamientos. Estimaciones de dosis efectivas y las semividas *in vivo* de los ARNdh individuales abarcados por la descripción pueden hacerse mediante

el uso de metodologías convencionales o sobre la base de *in vivo* mediante el uso de un modelo animal apropiado, como se describe en la presente descripción.

Los avances en la genética del ratón han generado una serie de modelos de ratón para el estudio de diversas enfermedades humanas, tales como los procesos patológicos mediados por la expresión de *INHBE*. Tales modelos se usan para la prueba *in vivo* de ARNdh, así como también para determinar una dosis terapéuticamente eficaz. Un modelo de ratón adecuado es, por ejemplo, un ratón que contiene un plásmido que expresa *INHBE* humano. Otro modelo de ratón adecuado es un ratón transgénico que porta un transgén que expresa *INHBE* humano.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y los estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosis para su uso en humanos. La dosis de composiciones presentadas en la descripción generalmente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en los métodos presentados en la descripción, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante del compuesto o, cuando sea apropiado, del producto polipeptídico de una secuencia objetivo (por ejemplo, lograr una concentración disminuida del polipéptido) que incluye la IC50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima de los síntomas) según se determina en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los ARNdh presentados en la descripción pueden administrarse en combinación con otros agentes conocidos eficaces en el tratamiento de procesos patológicos mediados por la expresión génica de *INHBE*. En cualquier caso, el médico administrador puede ajustar la cantidad y el momento de la administración de ARNdh sobre la base de los resultados observados mediante el uso de medidas estándar de eficacia conocidas en la técnica o descritas en la presente descripción.

Formulaciones liposomales

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción comprenden un sistema de suministro. Los ejemplos de sistemas de suministro incluyen, pero no se limitan a, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de suministro son útiles para preparar

composiciones farmacéuticas que incluyen aquellas que comprenden compuestos hidrófobos. En determinadas modalidades, se usan ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

En algunas modalidades, el ARNdh de la descripción se introduce en liposomas o lipoplejos preformados hechos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, los
5 complejos de ARNdh con lípidos mono- o policationicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico a una célula o tejido particular. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido graso. En determinadas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un
10 agente farmacéutico al tejido muscular.

Excipientes

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende un excipiente. A diferencia de un compuesto portador, un “portador farmacéutico” o “excipiente” es un solvente farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión o cualquier otro vehículo
15 farmacológicamente inerte para suministrar uno o más ácidos nucleicos a un animal. El excipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona, con la forma de administración planificada en mente, para proporcionar el volumen, la consistencia, etc., deseados, cuando se combina con un ácido nucleico y los otros componentes de una composición farmacéutica dada. Los portadores farmacéuticos típicos incluyen, pero no se limitan a, agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, etc.); rellenos (por ejemplo,
20 lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliacrilatos o hidrógeno fosfato de calcio, etc.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.);
25 desintegrantes (por ejemplo, almidón, glicolato de almidón de sodio, etc.); y agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, etc.).

También pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con los ácidos nucleicos para formular las composiciones de la presente descripción. Los portadores
30 farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Las formulaciones para la administración tópica de ácidos nucleicos pueden incluir soluciones acuosas estériles y no estériles, soluciones no acuosas en solventes comunes tales como alcoholes, o soluciones de los ácidos nucleicos en bases de aceite líquidas o sólidas. Las soluciones también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados. Pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con los ácidos nucleicos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Otros componentes

Las composiciones de la presente descripción pueden contener adicionalmente otros componentes adjuntos que se encuentran convencionalmente en composiciones farmacéuticas, en sus niveles de uso establecidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos compatibles adicionales tales como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios, o pueden contener materiales adicionales útiles para formular físicamente varias formas de dosificación de las composiciones de la presente descripción, tales como colorantes, agentes saborizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, agentes espesantes y estabilizadores. Sin embargo, tales materiales, cuando se añaden, no deben interferir indebidamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones de la presente descripción. Las formulaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúan perjudicialmente con el(los) ácido(s) nucleico(s) de la formulación.

Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizadores.

Administración

También se describen en la presente descripción métodos de administración para las composiciones y formulaciones farmacéuticas que incluyen las composiciones de ARNdh y composiciones farmacéuticas de la descripción. En algunas modalidades, la composición de ARNdh o composición

farmacéutica de la descripción se administra de varias maneras en dependencia de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar.

En determinadas modalidades, la administración de la composición farmacéutica es tópica (que incluye bucal y sublingual), pulmonar, por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico, oral o parenteral. En algunas modalidades, la administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración intraparenquimal, intratecal o intraventricular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un ARNdh de la descripción, pueden presentarse en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Una composición farmacéutica debe formularse para que sea compatible con su vía de administración prevista. Las formulaciones útiles pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing Company, 1990).

Las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, son estériles. La esterilización puede lograrse, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estéril. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización por filtración puede realizarse antes o después de la liofilización y la reconstitución.

En determinadas modalidades, el ARNdh se suministra de una manera para dirigirse a un tejido particular, por ejemplo, el hígado.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped que se trate, el modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto (por ejemplo, molécula de ARNdh) que produce un efecto terapéutico.

En determinadas modalidades, una formulación de la presente descripción comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto (por ejemplo, molécula de ARNdh) de la presente descripción. En determinadas modalidades, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto (por ejemplo, molécula de ARNdh) de la presente descripción.

Las formulaciones de la descripción adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, cachetes, píldoras, tabletas, pastillas (mediante el uso de una base saborizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto (por ejemplo, molécula de ARNdh) de la presente descripción como ingrediente activo. Un compuesto (por ejemplo, molécula de ARNdh) de la presente descripción también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

- 10 Formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos (por ejemplo, moléculas de ARNdh) de la descripción incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables.

IV. Métodos para inhibir la expresión de un gen *INHBE*

- 15 En un aspecto, la descripción proporciona un método para inhibir la expresión de un gen *INHBE* en una célula. El método comprende administrar un ARNdh dirigido a un gen *INHBE* a una célula, de manera que la expresión del gen *INHBE* objetivo en la célula se reduce. La descripción incluye métodos realizados en células en *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, el método se realiza en la célula de un animal, por ejemplo, un ratón, una rata, un primate no humano o un ser humano.

- La presente descripción también proporciona métodos para usar un ARNdh de la descripción y/o una composición que contiene un ARNdh de la presente descripción para reducir y/o inhibir *INHBE* en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto la célula con un ARNdh de la descripción y mantener la célula durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen *INHBE*, de esta manera inhibiendo la expresión del gen *INHBE* en la célula. La reducción en la expresión génica puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, una reducción en la expresión de *INHBE* puede determinarse mediante la determinación del nivel de expresión del ARNm de *INHBE* mediante el uso de métodos de rutina para un experto en la técnica, por ejemplo, transferencia Northern, qRT-PCR, mediante la determinación del nivel de proteína de *INHBE* mediante el uso de métodos de rutina para un experto en la técnica, tales como la transferencia Western, técnicas inmunológicas y/o mediante la determinación de una actividad biológica de *INHBE*, tal como afectar una o más moléculas asociadas con el mecanismo de coagulación sanguínea celular (o en un entorno *in vivo* de coagulación de la sangre en sí mismo).
- 20
- 25
- 30

En los métodos de la descripción, la célula puede ponerse en contacto *in vitro* o *in vivo*, es decir, la célula puede estar dentro de un sujeto.

Una célula adecuada para el tratamiento mediante el uso de los métodos de la descripción puede ser cualquier célula que exprese un gen *INHBE*. Una célula adecuada para su uso en los métodos de la descripción puede ser una célula de mamífero, por ejemplo, una célula de primate (tal como una célula humana o una célula de primate no humano, por ejemplo, una célula de mono o una célula de chimpancé), una célula no primate (tal como una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de camello, una célula de llama, una célula de caballo, una célula de cabra, una célula de conejo, una célula de oveja, un hámster, una célula de cobayo, una célula de gato, una célula de perro, una célula de rata, una célula de ratón, una célula de león, una célula de tigre, una célula de oso o una célula de búfalo), una célula de ave (por ejemplo, una célula de pato o una célula de ganso), o una célula de ballena. En una modalidad, la célula es una célula humana, por ejemplo, una célula hepática humana. En algunas modalidades, la expresión de *INHBE* se inhibe en al menos 30 % con relación a un control después de la administración del oligonucleótido de ARNdH de la descripción.

En algunas modalidades, un método para tratar un trastorno mediado por *INHBE* se proporciona, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido de ARNdH o una composición farmacéutica de la descripción.

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

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar varias modalidades de la descripción y no pretenden limitar la presente descripción de ninguna manera. Los ejemplos presentes, junto con los métodos descritos en la presente descripción, son actualmente representativos de las modalidades preferidas, son ilustrativos y no pretenden ser limitaciones del alcance de la descripción. Los cambios en la misma y otros usos que se abarcan dentro del espíritu de la descripción como se define por el alcance de las reivindicaciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica.

Ejemplo 1. Cribado de la interferencia de ARN (iARN) *in vitro* en la línea celular Huh-7

Este ejemplo describe un cribado para la inhibición basada en ARNiP del gen *INHBE* en un modelo celular de carcinoma derivado de hepatocitos (Huh-7). Brevemente, las células Huh-7 se transfectaron con 147 ARNiP modificados conjugados con 3'-GalNAc (dúplexs 100488 - 100634, SEQ ID NO: 294 – 440, hebra sentido; y SEQ ID NO: 441 - 587, hebra antisentido)

a 10 nM y 0.1 nM. Las secuencias de compuestos de ARNip ilustrativos, no modificados y modificados se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. Los compuestos en la Tabla 2 se modificaron con 3' GalNac. El nivel de ARNm de *INHBE* se midió mediante PCR cuantitativa y se normalizó a *GAPDH* con relación a las células de control con tratamiento simulado. La Tabla 3 y la Figura 1A, B y C muestran los resultados de los cribados de dosis única a 10 nM y 0.1 nM en células Huh7 mediante el uso de los ARNip de *INHBE* seleccionados. Los datos se presentan como por ciento de inhibición de ARNm de *INHBE* en las células transfectadas con ARNip con relación a ARNm de *INHBE* en las células de control con tratamiento simulado.

Tabla 1. Secuencias no modificadas de ARNip de *INHBE*

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
GGGUCAAGCACAGCU AUCCAU	1	AUGGAUAGCUGUGCUU GACCCUC	147	23
CACAGCUAUCCAUCA GAUGAU	2	AUCAUCUGAUGGAUAG CUGUGCU	148	31
CAGCUAUCCAUCAGA UGAUCU	3	AGAUCAUCUGAUGGAU AGCUGUG	149	33
AGCUAUCCAUCAGAU GAUCUA	4	UAGAUCAUCUGAUGGA UAGCUGU	150	34
CUAUCCAUCAGAGAUGA UCUACU	5	AGUAGAUCAUCUGAUG GAUAGCU	151	36
UAUCCAUCAGAGAUGAU CUACUU	6	AAGUAGAUCAUCUGAU GGAUAGC	152	37
CCAUCAGAGAUGAUCUA CUUUCA	7	UGAAAGUAGAUCAUCU GAUGGAU	153	40
CUACUUUCAGCCUUC CUGAGU	8	ACUCAGGAAGGCUGAA AGUAGAU	154	52
GACAAUAGAAGACA GGUGGCU	9	AGCCACCUGUCUUCUAU UGUCUG	155	77
GCAGUGGUGUCUGCU GUCACU	10	AGUGACAGCAGACACC ACUGCCA	156	123
CUCAUUGGCCCCCAG CAAUCA	11	UGAUUGCUGGGGGCCA AUGAGGG	157	149
CUCCUGUGGGGGCUC CAAACU	12	AGUUUGGAGCCCCCACA GGAGGG	158	311
CUGGAGCUAGCCAAG CAGCAA	13	UUGCUGCUUGGCUAGC UCCAGCA	159	360
UGGAGCUAGCCAAGC AGCAAA	14	UUUGCUGCUUGGCUAG CUCCAGC	160	361

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	GGAGCUAGCCAAGCAGCAAU	15	AUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAG	161	362
	GAGCUAGCCAAGCAGCAAUC	16	GAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCA	162	363
	AGCUAGCCAAGCAGCAAUCC	17	GGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCC	163	364
10	GCUAGCCAAGCAGCAAUCCU	18	AGGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUC	164	365
	UAGCCAAGCAGCAAUCCUGG	19	CCAGGAUUUGCUGCUUAGGCUAGC	165	367
	GCCAAGCAGCAAUCCUGGAU	20	AUCCAGGAUUUGCUGCUUUGGCUA	166	369
15	UGACCAGUCGUCCCAAAUAA	21	UUAUUCUGGGACGACUGGUCAGG	167	400
	ACCAGUCGUCCCAAAUAACU	22	AGUUAUUCUGGGACGACUGGUA	168	402
	CGUCCCAGAAUAACUCAUCCU	23	AGGAUGAGUUAUUCUGGGACGAC	169	408
20	CGCUGACCAGAGCCCUCGGA	24	UCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGCU	170	442
	GCUGACCAGAGCCCUCGCGAG	25	CUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGC	171	443
	CUGACCAGAGCCCUCGCGAGA	26	UCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCG	172	444
25	UGACCAGAGCCCUCGCGAGAC	27	GUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGC	173	445
	GACCAGAGCCCUCGCGAGACU	28	AGUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAG	174	446
	ACCAGAGCCCUCGCGAGACUA	29	UAGUCUCCGGAGGGCUCUGGUA	175	447
30	AGGGAAUGGGGAGGAGGUCAU	30	AUGACCUCUCCCCAUUCCCUGG	176	488
	AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUA	31	UAGCAAAGCUGAUGACCUCCUCC	177	499
	GAGGUCAUCAGCUUUGCUACU	32	AGUAGCAAAGCUGAUGACCUCCU	178	501
30	GCUUUGCUCACUGUACAGACU	33	AGUCUGUGACAGUAGCAAAGCUG	179	511
	CGGUCCCACCACCUGUUACCAU	34	AUGGUACAGGUGGUGGAGCCGAG	180	579
	GGUCCCACCACCUGUUACCAUG	35	CAUGGUACAGGUGGUGGAGCCGA	181	580

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	GUCCCACCACCUGUACCAUGC	36	GCAUGGUACAGGUGGU GGGACCG	182	581
	UCCCACCACCUGUACCAUGCC	37	GGCAUGGUACAGGUGG UGGGACC	183	582
	CCCACCACCUGUACC AUGCCC	38	GGGCAUGGUACAGGUG GUGGGAC	184	583
10	CCACCACCUGUACCAUGCCCG	39	CGGGCAUGGUACAGGU GGUGGGA	185	584
	CACCACCUGUACCAU GCCCGC	40	GCGGGCAUGGUACAGG UGGUGGG	186	585
	ACCACCUGUACCAUG CCCGCC	41	GGCGGGCAUGGUACAG GUGGUGG	187	586
15	CCACCUGUACCAUGC CCGCCU	42	AGGCGGGCAUGGUACA GGUGGUG	188	587
	CACCUGUACCAUGCC CGCCUG	43	CAGGCGGGCAUGGUAC AGGUGGU	189	588
	CCACCCUUCCUGGCA CUCUUU	44	AAAGAGUGCCAGGAAG GGUGGGG	190	625
20	CCCUUCCUGGCACUC UUUGCU	45	AGCAAAGAGUGCCAGG AAGGGUG	191	628
	UGGCACUCUUUGCUU GAGGAU	46	AUCCUCAAGCAAAGAG UGCCAGG	192	635
	GCACUCUUUGCUUGA GGAUCU	47	AGAUCCUCAAGCAAAG AGUGCCA	193	637
25	CACUCUUUGCUUGAG GAUCUU	48	AAGAUCCUCAAGCAAA GAGUGCC	194	638
	CUAGUGGCUUGAGG GGUGAGA	49	UCUCACCCCUCAAGCCA CUAGAG	195	754
	GGCUUGAGGGGUGA GAAGUCU	50	AGACUUCUCACCCCUCA AGCCAC	196	759
30	GAAGUCUGGUGUCCU GAAACU	51	AGUUUCAGGACACCAG ACUUCUC	197	773
	UGGUGUCCUGAAACU GCAACU	52	AGUUGCAGUUUCAGGA CACCAGA	198	779
	GGUGUCCUGAAACUG CAACUA	53	UAGUUGCAGUUUCAGG ACACCAG	199	780
	CAGCCCUUCCUAGAG CUUAAG	54	CUUAAGCUCUAGGAAG GGCUGCU	200	876
	GCCCUUCCUAGAGCU UAAGAU	55	AUCUUAAGCUCUAGGA AGGGCUG	201	878
	GAGCUUAAGA UCCGA GCCAAU	56	AUUGGCUCGGAUCUUA AGCUCUA	202	888

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	CCAUUACGUAGACUUCAGGA	57	UCCUGGAAGUCUACGUAAUGGUC	203	983
	CCCGAGGGGUACCAGCUGAAU	58	AUUCAGCUGGUACCCUCGGGCU	204	1032
	CGAGGGGUACCAGCUGAAUUA	59	UAAUUCAGCUGGUACC CCUCGGG	205	1034
	GGUACCAGCUGAAUUAACUGCA	60	UGCAGUAAUUCAGCUGGUACCCC	206	1039
10	GUACCAGCUGAAUUAACUGCAG	61	CUGCAGUAAUUCAGCUGGUACCC	207	1040
	UACCAGCUGAAUUAACUGCAGU	62	ACUGCAGUAAUUCAGCUGGUACC	208	1041
	ACCAGCUGAAUUAACUGCAGUG	63	CACUGCAGUAAUUCAGCUGGUAC	209	1042
	CCAGCUGAAUUAACUGCAGUGG	64	CCACUGCAGUAAUUCA GCUGGUA	210	1043
15	AGCUGAAUUAACUGCAGUGGGGC	65	GCCCACUGCAGUAAUUCAGCUGG	211	1045
	GCUGAAUUAACUGCAGUGGGCA	66	UGCCCACUGCAGUAAUUCAGCUG	212	1046
	CUGAAUUAACUGCAGUGGGCAG	67	CUGCCCACUGCAGUAAUUCAGCU	213	1047
	AUUAACUGCAGUGGGCAGUGCC	68	GGCACUGCCCACUGCAGUAAUUC	214	1051
20	GGCAUUGCUGCCUCUUAUCCA	69	AUGGAAAGAGGCAGCA AUGCCUG	215	1095
	GCAUUGCUGCCUCUUUCCA	70	AAUGGAAAGAGGCAGCA AUGCCU	216	1096
	CUCUUCCAUAUCUGCGUCUU	71	AAGACGGCAGAAUGGA AAGAGGC	217	1106
	UCAGCCUCCUCAAAGCCAACA	72	UGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAAG	218	1126
25	CAGCCUCCUCAAAGCCAACA	73	UUGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAA	219	1127
	UCCUCAAGCCAACA AUCCUU	74	AAGGAUUGUUGGCUUUGAGGAGG	220	1132
	UCUCUCCUCUACCUGGAUCAU	75	AUGAUCCAGGUAGAGGAGAGAGA	221	1200
	UCUCCUCUACCUGGAUCAUAA	76	UUAUGAUCCAGGUAGAGGAGAGA	222	1202
30	CUCCUCUACCUGGAUCAUAAU	77	AUUAUGAUCCAGGUAGAGGAGAG	223	1203

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	UACCUGGAUCAUAAU GGCAAU	78	AUUGCCAUUAUGAUCC AGGUAGA	224	1209
	CCUGGAUCAUAAUGG CAAUGU	79	ACAUUGCCAUUAUGAU CCAGGUA	225	1211
	AUCAUAAUGGCAAU GUGGUCA	80	UGACCACAUUGCCAUU AUGAUCC	226	1216
	UCAUAAUGGCAAUG UGGUCAA	81	UUGACCACAUUGCCAU UAUGAUC	227	1217
10	CAUAAUGGCAAUGU GGUCAAG	82	CUUGACCACAUUGCCAU UAUGAU	228	1218
	AUAAUGGCAAUGUG GUCAAGA	83	UCUUGACCACAUUGCCA UUAUGA	229	1219
	UAAUGGCAAUGUGG UCAAGAC	84	GUCUUGACCACAUUGCC AUUAUG	230	1220
	AAUGGCAAUGUGGU CAAGACG	85	CGUCUUGACCACAUUGC CAUUAU	231	1221
15	CAAUGUGGUCAAGAC GGAUGU	86	ACAUCCGUCUUGACCAC AUUGCC	232	1226
	CAAGACGGAUGUGCC AGAUAU	87	AUAUCUGGCACAUCGG UCUUGAC	233	1235
	GAGGCCUGUGGCUGC AGCUAG	88	CUAGCUGCAGCCACAGG CCUCCA	234	1263
	AGGCCUGUGGCUGCA GCUAGC	89	GCUAGCUGCAGCCACAG GCCUCC	235	1264
20	GGCCUGUGGCUGCAG CUAGCA	90	UGCUAGCUGCAGCCACA GGCCUC	236	1265
	GCCUGUGGCUGCAGC UAGCAA	91	UUGCUAGCUGCAGCCAC AGGCCU	237	1266
	CCUGUGGCUGCAGCU AGCAAG	92	CUUGCUGCAGGCCA CAGGCC	238	1267
	GCUUUGGAGUGAAG AGACCAA	93	UUGGUCUCUUCACUCCA AAGCCC	239	1298
25	CAACCACCUGGCAAU AUGACU	94	AGUCAUAUUGCCAGGU GGUUGUU	240	1389
	ACCACCUGGCAAUAU GACUCA	95	UGAGUCAUAUUGCCAG GUGGUUG	241	1391
	CACCUGGCAAUAUGA CUCACU	96	AGUGAGUCAUAUUGCC AGGUGGU	242	1393
	GGACCCAAAUGGGCA CUUUCU	97	AGAAAGUGCCCAUUG GGUCCCA	243	1425
30	CCCAAUUGGGCACUU UCUUGU	98	ACAAGAAAGUGCCCAU UUGGGUC	244	1428

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	CAA AUGGGCACUUUCUUGUCU	99	AGACAAGAAAGUGCCC AUUUGGG	245	1430
	GGCACUUUCUUGUCU GAGACU	100	AGUCUCAGACAAGAAA GUGCCCA	246	1436
	CACUUUCUUGUCUGA GACUCU	101	AGAGUCUCAGACAAGA AAGUGCC	247	1438
	CUUGUCUGAGACUCU GGCUUA	102	UAAGCCAGAGUCUCAG ACAAGAA	248	1444
10	AGGGAAGGCAGAGA AAAAUUA	103	UAAUUUUUCUCUGCCU UCCCCUC	249	1586
	GGGAAGGCAGAGAA AAAUUAC	104	GUAAUUUUUCUCUGCC UCCCCUC	250	1587
	AGCCUCUCCCAAGAU GAGAAA	105	UUUCUCAUCUUGGGAG AGGCUAA	251	1610
	CCUCUCCCAAGAUGA GAAAGU	106	ACUUUCUCAUCUUGGG AGAGGCU	252	1612
15	CUCCAAGAUGAGAA AGUCCU	107	AGGACUUUCUCAUCUU GGGAGAG	253	1615
	GGGGAGGAGGAAGC AGAUAGA	108	UCUAUCUGCUUCCUCCU CCCCUC	254	1643
	GGGAGGAGGAAGCA GAUAGAU	109	AUCUAUCUGCUUCCUCC UCCCCU	255	1644
	CAGAAACAGGAGUCA GGAAAA	110	UUUUCUGACUCCUGU UUCUGGG	256	1786
20	GCACUAAGCCUAAGA AGUUCC	111	GGAACUUCUAGGCUU AGUGCCU	257	1811
	CCCACUGGGAGACAA GCAUUU	112	AAAUGCUUGUCUCCCA GUGGGUC	258	1855
	CCACUGGGAGACAAG CAUUUA	113	UAAAUGCUUGUCUCCC AGUGGGU	259	1856
	ACUGGGAGACAAGCA UUAUA	114	UAUAAAUGCUUGUCUC CCAGUGG	260	1858
25	UGGGAGACAAGCAU UUAUACU	115	AGUAUAAAUGCUUGUC UCCCAGU	261	1860
	GGGAGACAAGCAUU UAUACUU	116	AAGUAUAAAUGCUUGU CUCCCAG	262	1861
	GACAAGCAUUUAUAC UUUCUU	117	AAGAAAGUAUAAAUGC UUGUCUC	263	1865
	GAGCCACCGCGCCUG GCUUAU	118	AUAAGCCAGGCGCGGU GGCUCAC	264	2153
30	CCACCGCGCCUGGCU UAUACU	119	AGUAUAAGCCAGGCGC GGUGGCU	265	2156

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	ACCGCGCCUGGCUUAUACUUU	120	AAAGUAUAAGCCAGGC GCGGUGG	266	2158
	CGCGCCUGGCUUAUA CUUUCU	121	AGAAAGUAUAAGCCAG GCGCGGU	267	2160
	GCGCCUGGCUUAUAC UUUCUU	122	AAGAAAGUAUAAGCCA GGCGCGG	268	2161
	CGCCUGGCUUAUACU UUCUUA	123	UAAGAAAGUAUAAGCC AGGCGCG	269	2162
10	GCCUGGCUUAUACUU UCUUAA	124	UUAAGAAAGUAUAAGC CAGGCGC	270	2163
	CCUGGCUUAUACUUU CUUAAU	125	AUUAAGAAAGUAUAAG CCAGGCG	271	2164
	UGGCUUAUACUUUCU UAAUAA	126	UUAUUAAGAAAGUAUA AGCCAGG	272	2166
	GGCUUAUACUUUCUU AAUAAA	127	UUUAUUAAGAAAGUAU AAGCCAG	273	2167
15	CUUAUACUUUCUUA UAAAAA	128	UUUUUAUUAAGAAAGU AUAAGCC	274	2169
	AGGGGUGUCCACAAA GUCAAA	129	UUUGACUUUGUGGACA CCCCUGA	275	2296
	GGGGUGUCCACAAAG UCAAAG	130	CUUUGACUUUGUGGAC ACCCCUG	276	2297
	UCAUAAUAAUACUA ACAUGUU	131	AACAUGUUAGUAUUAU UAUGAAA	277	2324
20	ACUAACAUGUUAUU UGCCUUU	132	AAAGGCAAAUAACAUG UUAGUAU	278	2334
	GUUAUUUGCCUUUU GAAUUCU	133	AGAAUUCAAAAGGCAA AUAACAU	279	2342
	UGCCUUUUGAAUUCU CAUUAU	134	AUAAUGAGAAUUCAAA AGGCAAA	280	2348
	GCCUUUUGAAUUCUC AUUAUC	135	GAUAAUGAGAAUUCAA AAGGCAA	281	2349
25	CCUUUUGAAUUCUCA UUAUCU	136	AGAUAUUGAGAAUUCA AAAGGCA	282	2350
	CUUUUGAAUUCUCAU UAUCUU	137	AAGAUAAUGAGAAUUC AAAAGGC	283	2351
	UGAAUUCUCAUUAUC UAAAAA	138	UUUUAAGAUAUUAUGAG AUUCAAA	284	2355
	GAAUUCUCAUUAUCU UAAAAU	139	AUUUUAAGAUAUUAUGAG AAUUCAA	285	2356
30	CCGUGUGACAUGUGA UUACAU	140	AUGUAAUCACAUGUCA CACGGCC	286	2400

	Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
5	UGUGACAUGUGAUU ACAUCAU	141	AUGAUGUAAUCACAUG UCACACG	287	2403
	UGACAUGUGAUUAC AUCAUCU	142	AGAUGAUGUAAUCACA UGUCACA	288	2405
	GACAUGUGAUUACA UCAUCUU	143	AAGAUGAUGUAAUCAC AUGUCAC	289	2406
	UCUUUCUGACAUCAU UGUUA	144	UUAACAAUGAUGUCAG AAAGAUG	290	2423
10	CUUUCUGACAUCAU GUUAAU	145	AUUAACAAUGAUGUCA GAAAGAU	291	2424
	GACAUCAUUGUUA UGGAAUG	146	CAUCCAUUAACAAUG AUGUCAG	292	2430
	GUUAAUGGAAUGUG UGCUGU	147	ACAAGCACACAUCCAU UAACAA	293	2439

Tabla 2. Secuencias de hebra sentido y hebra antisentido modificadas con GalNAc conjugadas con 3'-GalNAc dirigidas a ARNm de INHBE.

	Nombre del dúplex	Sentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:
20	100488	g*g*gucaAgCACagcuauc <u>cau</u>	294	a*U*ggaUaGCugugCuUgaccc*u*c	441
	100489	c*a*cagcUaUCCaucagau <u>gau</u>	295	a*U*cauCuGAuggaUaGcugug*c*u	442
	100490	c*a*gcuaUcCAUcagaugau <u>cu</u>	296	a*G*aucAuCUgaugGaUagcug*u*g	443
	100491	a*g*cuauCcAUcagaugau <u>cua</u>	297	u*A*gauCaUCugauGgAuagcu*g*u	444
	100492	c*u*auccAuCAGaugau <u>cuacu</u>	298	a*G*uagAuCAucugAuGgauag*c*u	445
	100493	u*a*uccaUcAGAugau <u>cuacu</u>	299	a*A*guaGaUCaucuGaUggaua*g*c	446
	100494	c*c*aucaGaUGAucua <u>cuu</u> ca	300	u*G*aaaGuAGaucaUcUgaugg*a*u	447
	100495	c*u*acuuUcAGCcuuccu <u>gagu</u>	301	a*C*ucaGgAAGgcuGaAaguag*a*u	448
25	100496	g*a*caauAgAAGacaggug <u>gcu</u>	302	a*G*ccaCcUGucuuCuAuuguc*u*g	449
	100497	g*c*agugGuGUCugcug <u>ucacu</u>	303	a*G*ugaCaGCagacAcCacugc*c*a	450
	100498	c*u*cauuGgCCCccagcau <u>ca</u>	304	u*G*auuGcUGggggCcAaugag*g*g	451
	100499	c*u*ccugUgGGGgcuccaa <u>cu</u>	305	a*G*uuuGgAGccccCaCaggag*g*g	452
30	100500	c*u*ggagCuAGCcaagcag <u>caa</u>	306	u*U*gcuGcUUGgcuAgCuccag*c*a	453
	100501	u*g*gagcUaGCCaagcag <u>caaa</u>	307	u*U*ugcUgCUuggcUaGcucca*g*c	454
	100502	g*g*agcuAgCCAagcagcau <u>au</u>	308	a*U*uugCuGCUuggCuAgcucc*a*g	455
	100503	g*a*gcuaGcCAAgcagcau <u>auc</u>	309	g*A*uuuGcUGcuugGcUagcuc*c*a	456
	100504	a*g*cuagCcAAGcagcau <u>aucc</u>	310	g*G*auuUgCUgcuuGgCuagcu*c*c	457
	100505	g*c*uagcCaAGCagcau <u>uccu</u>	311	a*G*gauUuGCugcuUgGcuagc*u*c	458
	100506	u*a*gccaAgCAGcau <u>uccugg</u>	312	c*C*aggAuUUGcugCuUggcu*a*g*c	459
	100507	g*c*caagCaGCAau <u>uccuggau</u>	313	a*U*ccaGgAUuugcUgCuuggc*u*a	460

5	100508	u*g*accaGuCGUcccagaauaa	314	u*U*auuCuGGgacgAcUgguca*g*g	461
	100509	a*c*caguCgUCCcagaauaacu	315	a*G*uuaUuCUgggaCgAcuggu*c*a	462
	100510	c*g*ucccAgAAUaacucauccu	316	a*G*gauGaGUuauuCuGggacg*a*c	463
	100511	c*g*cugaCcAGAgcccuccgga	317	u*C*cggAgGGcucuGgUcagcg*c*u	464
	100512	g*c*uagacCaGAGcccuccggag	318	c*U*ccgGaGGgcucUgGucagc*g*c	465
	100513	c*u*gaccAgAGCccuccggaga	319	u*C*uccGgAGggcuCuGgucag*c*g	466
	100514	u*g*accaGaGCCuccggagac	320	g*U*cucCgGAgggcUcUgguca*g*c	467
	100515	g*a*ccagAgCCCuccggagacu	321	a*G*ucuCcGGagggCuCugguc*a*g	468
	100516	a*c*cagaGcCCUccggagacua	322	u*A*gucUcCGgaggGcUcuggu*c*a	469
	100517	a*g*ggaaUgGGGaggaggucau	323	a*U*gacCuCCucccCaUuccu*c*g	470
10	100518	a*g*gaggUcAUcagcuuugcua	324	u*A*gcaAaGCugauGaCcuccu*c*c	471
	100519	g*a*ggucAuCAGcuuugcuacu	325	a*G*uagCaAAgcugAuGaccuc*c*u	472
	100520	g*c*uuugCuACUgucacagacu	326	a*G*ucuGuGAcaguAgCaaagc*u*g	473
	100521	c*g*guccCaCCAccuguaccau	327	a*U*ggUAcAGguggUgGgaccg*a*g	474
	100522	g*g*ucccAcCACcuguaccaug	328	c*A*uggUaCaggugGuGggacc*g*a	475
	100523	g*u*cccaCcACCuguaccaugc	329	g*C*augGuACagguGgUgggac*c*g	476
	100524	u*c*ccacCaCCUguaccaugcc	330	g*G*cauGgUAcaggUgGuggga*c*c	477
	100525	c*c*caccAcCUGuaccaugccc	331	g*G*gcaUgGUacagGuGguggg*a*c	478
	100526	c*c*accaCcUGUaccaugcccg	332	c*G*ggcAuGGuacaGgUggugg*g*a	479
	100527	c*a*ccacCuGUAcgaugcccg	333	g*C*gggCaUGguacAgGuggug*g*g	480
15	100528	a*c*caccUgUACcaugcccgcc	334	g*G*cggGcAUgguaCaGguggu*g*g	481
	100529	c*c*accuGuACCaugcccgccu	335	a*G*gcgGgCAugguAcAggugg*u*	482
	100530	c*a*ccugUaCCAUGCcccgccug	336	c*A*ggcGgGCauggUaCaggug*g*u	483
	100531	c*c*accUuCCUggcacucuuu	337	a*A*agaGuGCcaggAaGggugg*g*g	484
	100532	c*c*cuucCuGGCacucuuugcu	338	a*G*caaAgAGugccAgGaaggg*u*g	485
	100533	u*g*gcacUcUUUgcuugaggau	339	a*U*ccuCaAGcaaaGaGugcca*g*g	486
	100534	g*c*acucUuUGCuugaggau	340	a*G*aucCuCAagcaAaGagug*c*a	487
	100535	c*a*cuuUuGCUgaggauuu	341	a*A*gauCcUCAagcAaAgagug*c*c	488
	100536	c*u*agugGcUUGaggggugaga	342	u*C*ucaCcCCucaaGcCacuag*a*g	489
	100537	g*g*cuugAgGGGugagaaguc u	343	a*G*acuUcUCacccCuCaagcc*a*c	490
25	100538	g*a*agucUgUGuccugaaacu	344	a*G*uuuCaGGacacCaGacuuc*u*c	491
	100539	u*g*guguCcUGAaacugcaacu	345	a*G*uugCaGUuuaGgAcacca*g*a	492
	100540	g*g*ugucCuGAAacugcaacua	346	u*A*guuGcAGuuucAgGacacc*a*g	493
	100541	c*a*gcccUuCCUagagcuuaag	347	c*U*uaaGcUCuaggAaGggcug*c*u	494
	100542	g*c*ccuUcUAGagcuuaagau	348	a*U*cuuAaGCucuaGgAagggc*u*g	495
	100543	g*a*gcuuAaGAUccgagccaau	349	a*U*uggCuCGgaucUuAagcuc*u*a	496
	100544	c*c*auuaCgUAGacuuccagga	350	u*C*cugGaAGucuaCgUaaugg*u*c	497
	100545	c*c*cagGgGUAccagcugaau	351	a*U*ucaGcUGguacCcCucggg*c*u	498
	100546	c*g*agggGuACCagcugaauua	352	u*A*auuCaGCugguAcCccucg*g*g	499
	100547	g*g*uaccAgCUGaauuacugca	353	u*G*cagUaAUucagCuGguacc*c*c	500
30	100548	g*u*accaGcUGAauuacugcag	354	c*U*gcaGuAAuuaGcUggua*c*c	501
	100549	u*a*ccagCuGAauuacugcagu	355	a*C*ugcAgUAauucAgCuggua*c*c	502

5	100550	a*c*cagcUgAAUuacugcagug	356	c*A*cugCaGUaaauCaGcuggu*a*c	503
	100551	c*c*agcuGaAUUacugcagugg	357	c*C*acuGcAGuaauUcAgcugg*u*a	504
	100552	a*g*cugaAuUACugcagugggc	358	g*C*ccaCuGCaguaAuUcagcu*g*g	505
	100553	g*c*ugaaUuACUgcagugggca	359	u*G*cccAcUGcaguAaUucagc*u*g	506
	100554	c*u*gaauUaCUGcagugggcag	360	c*U*gccCaCUGcagUaAuucag*c*u	507
10	100555	a*u*uacuGcAGUgggcagugcc	361	g*G*cacUgCCcacuGcAguaau*u*c	508
	100556	g*g*cauuGcUGCcucuuccau	362	a*U*ggaAaGAggcaGcAaugcc*u*g	509
	100557	g*c*auugCuGCCucuuccauu	363	a*A*uggAaGAggcAgCaaugc*c*u	510
	100558	c*u*cuuuCcAUUcugccgucuu	364	a*A*gacGgCAgaauGgAaagag*g*c	511
	100559	u*c*agccUcCUcAaagccaaca	365	u*G*uugGcUUugagGaGgcuga*a*g	512
15	100560	c*a*gccuCcUCAaagccaacaa	366	u*U*guuGgCUuugaGgAggcug*a*a	513
	100561	u*c*cucaAaGCCaacaauccuu	367	a*A*ggaUuGUuggcUuUgagga*g*g	514
	100562	u*c*ucucCuCUAccuggaucu	368	a*U*gauCcAGguagAgGagaga*g*a	515
	100563	u*c*uccuCuACCuggaucuaua	369	u*U*augAuCCagguAgAggaga*g*a	516
	100564	c*u*ccucUaCCUggaucauaau	370	a*U*uauGaUCcaggUaGaggag*a*g	517
20	100565	u*a*ccugGaUCAuaauggcaau	371	a*U*ugcCaUUaugaUcCaggua*g*a	518
	100566	c*c*uggaUcAUauggcaaugu	372	a*C*auuGcCAuuauGaUccagg*u*a	519
	100567	a*u*cauaAuGGCaugugguca	373	u*G*accAcAUugccAuUaugau*c*c	520
	100568	u*c*auaaUgGCAaugugguca	374	u*U*gacCaCAuugcCaUuauga*u*c	521
	100569	c*a*uaauGgCAAuguggucaag	375	c*U*ugaCcACauugCcAuuaug*a*u	522
25	100570	a*u*aaugGcAAUguggucaaga	376	u*C*uugAcCAcauuGcCauuau*g*a	523
	100571	u*a*auugCaAUGuggucaagac	377	g*U*cuuGaCCacauUgCcauu*a*u	524
	100572	a*a*uggcAaUGUggucaagacg	378	c*G*ucuUgACcacaUuGccauu*a*u	525
	100573	c*a*auguGgUCAagacggaugu	379	a*C*aucCgUCuugaCcAcauug*c*c	526
	100574	c*a*agacGgAUGugccagauau	380	a*U*aucUgGCacauCcGucuug*a*c	527
30	100575	g*a*ggccUgUGGcugcagcuag	381	c*U*agcUgCAgccaCaGgccuc*c*a	528
	100576	a*g*gccuGuGGCugcagcuagc	382	g*C*uagCuGCagccAcAggccu*c*c	529
	100577	g*g*ccugUgGCUgcagcuagca	383	u*G*cuaGcUGcagcCaCaggcc*u*c	530
	100578	g*c*cuguGgCUGcagcuagcaa	384	u*U*gcuAgCUgcagCcAcaggc*c*u	531
	100579	c*c*ugugGcUGCagcuagcaag	385	c*U*ugcUaGCugcaGcCacagg*c*c	532
	100580	g*c*uuugGaGUGaagagaccaa	386	u*U*ggguCuCUucacUcCaaag*c*c	533
	100581	c*a*accaCcUGGcaauaugacu	387	a*G*ucaUaUUgccaGgUggug*u*u	534
	100582	a*c*caccUgGCAauaugacuca	388	u*G*aguCaUAuugcCaGuggu*u*g	535
	100583	c*a*ccugGcAAUaugacucacu	389	a*G*ugaGuCAuaauGcCaggug*g*u	536
	100584	g*g*acccAaAUGggcacuuucu	390	a*G*aaaGuGCccauUuGggucc*c*a	537
	100585	c*c*caaaUgGGCacuuucuugu	391	a*C*aagAaAGugccCaUuuggg*u*c	538
	100586	c*a*aaugGgCACuuucuugucu	392	a*G*acaAgAAagugCcCauuug*g*g	539
	100587	g*g*cacuUuCUUgucugagacu	393	a*G*ucuCaGAcaagAaAgugcc*c*a	540
	100588	c*a*cuuuCuUGUcugagacucu	394	a*G*aguCuCagacaAgAaagug*c*c	541
	100589	c*u*ugucUgAGAcucuggcuua	395	u*A*agcCaGAgucuCaGacaag*a*a	542
	100590	a*g*ggaaGgCAGagaaaaauua	396	u*A*auuUuUCucugCcUucccu*c*c	543
	100591	g*g*gaagGcAGAgaaaaauuac	397	g*U*aaUuUUcucuGcCuuccc*u*c	544
	100592	a*g*ccucUcCCAagaugagaaa	398	u*U*ucuCaUCuuggGaGaggcu*a*a	545

5	100593	c*c*ucucCcAAGaugagaaagu	399	a*C*uuuCuCAucuuGgGagagg*c*u	546
	100594	c*u*cccaAgAUGagaaaguccu	400	a*G*gacUuUCucauCuUgggag*a*g	547
	100595	g*g*ggagGaGGAagcagauaga	401	u*C*uauCuGCUuccUcCuccc*c*u	548
	100596	g*g*ggaggAgGAagcagauagau	402	a*U*cuaUcUGcuucCuCcucc*c*u	549
	100597	c*a*gaaaCaGGAguccagaaaa	403	u*U*uucCuGAcuccUgUuucug*g*g	550
10	100598	g*c*acuaAgCCUaagaaguucc	404	g*G*aacUuCUuaggCuUagugc*c*u	551
	100599	c*c*cacuGgGAGacaagcauuu	405	a*A*augCuUGucucCcAguggg*u*c	552
	100600	c*c*acugGgAGAcaagcauuua	406	u*A*aaUGcUUGucuCcCagugg*g*u	553
	100601	a*c*ugggAgACAagcauuuaa	407	u*A*uauAuGCUuguCuCccagu*g*g	554
	100602	u*g*ggagAcAAGcauuuauacu	408	a*G*uauAaAUgcuuGuCucca*g*u	555
15	100603	g*g*gagaCaAGCauuuauacuu	409	a*A*guaUaAAugcuUgUcuccc*a*g	556
	100604	g*a*caagCaUUUauacuucuu	410	a*A*gaaAgUAuaaaUgCuuguc*u*c	557
	100605	g*a*gccaCcGCGccuggcuuau	411	a*U*aagCcAGgcgGgUggcuc*a*c	558
	100606	c*c*accgCgCCUggcuuauacu	412	a*G*uauAaGCcaggCgCggugg*c*u	559
	100607	a*c*cgcgCcUGGcuuauacuuu	413	a*A*aguAuAAgccaGgCgcggu*g*g	560
20	100608	c*g*cgccUgGCUuauacuucuu	414	a*G*aaaGuAUaagcCaGgcgcg*g*u	561
	100609	g*c*gccuGgCUUauacuucuu	415	a*A*gaaAgUAuaagCcAggcgc*g*g	562
	100610	c*g*ccugGcUUAuacuucuuu	416	u*A*agaAaGUauaaGcCaggcg*c*g	563
	100611	g*c*cuggCuUAUacuucuuua	417	u*U*aagAaAGuaaAgCcaggc*g*c	564
	100612	c*c*uggcUuAUAcuuucuuau	418	a*U*uauGaAAguauAaGccagg*c*g	565
25	100613	u*g*gcuuAuACUuucuuauaa	419	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g	566
	100614	g*g*cuuaUaCUUcuuaauaaa	420	u*U*uauUaAGaaagUaUaagcc*a*g	567
	100615	c*u*uauaCuUUCuuaauaaaa	421	u*U*uuuAuUAagaaAgUauaag*c*c	568
	100616	a*g*ggguGuCCAcaaagucaaa	422	u*U*ugaCuUUGuggAcAccccu*g*a	569
	100617	g*g*ggugUcCACAaagucaaa	423	c*U*uugAcUUugugGaCacccc*u*g	570
30	100618	u*c*auaaUaAUAcuaacauuu	424	a*A*cauGuUAGuauUaUuauga*a*a	571
	100619	a*c*uaacAuGUUauuugccuuu	425	a*A*aggCaAAuaacAuGuuagu*a*u	572
	100620	g*u*uauuUgCCUuuugaauucu	426	a*G*aaUcAAaaggCaAuaac*a*u	573
	100621	u*g*ccuuUuGAauucucauuau	427	a*U*aaUGaGAauucAaAaggca*a*a	574
	100622	g*c*cuuuUgAAUucucauuau	428	g*A*uauUgAGaaauCaAaaggc*a*a	575
	100623	c*c*uuuuGaAUUcucuuauuc	429	a*G*auaAuGAgauUcAaaagg*c*a	576
	100624	c*u*uuugAaUUCucauuauucu	430	a*A*gauAaUGagaaUuCaaaag*c*c	577
	100625	u*g*aaauCuCAUauucuuaaaa	431	u*U*uaaAgAUaauAgAauuca*a*a	578
	100626	g*a*auucUcAUUauucuuaaaa	432	a*U*uuuAaGAuaauGaGauuc*a*a	579
	100627	c*c*guguGaCAUgugauuacau	433	a*U*guaAuCAaugUcAcacgg*c*c	580
	100628	u*g*ugacAuGUGauuacaucau	434	a*U*gauGuAAucacAuGucaca*c*g	581
	100629	u*g*acauGuGAUuacaucaucu	435	a*G*augAuGUauucAcAuguca*c*a	582
	100630	g*a*caugUgAUUacaucaucuu	436	a*A*gauGaUGuaauCaCauguc*a*c	583
	100631	u*c*uuucUgACAucauuguuaa	437	u*U*aacAaUGauguCaGaaaga*u*g	584
	100632	c*u*uuucGaCAUcauuguuaau	438	a*U*uauCaAUgaugUcAgaag*a*u	585
	100633	g*a*caucAuUGUuaauggaau	439	c*A*uucCaUuaacaAuGauguc*a*g	586
	100634	g*u*uaauGgAAUgugucuuu	440	a*C*aagCaCAcauuCcAuaaac*a*a	587

Abreviatura: (*) = enlace PS; (-) = enlace PO; minúscula = 2'-OMe; mayúscula = 2'-F; rX = ARN; dX = ADN; invAb = abásico invertido; Tgn = ácido nucleico de timidina-glicol (GNA) S-isómero; i = inosina; invdN = desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5')

- 5 Agn = ácido nucleico de adenosina-glicol (GNA) S-isómero; Cgn = ácido nucleico de citidina-glicol (GNA) S-isómero; VP = 5'-E-vinil-fosfonato.

Tabla 3. Resultados de cribados de dosis única a 10 nM y 0.1 nM en células Huh7 mediante el uso de los ARNip de *INHBE* mostrados como % de inhibición Promedio y SD.

	ID del compuesto	Media 10 nM	SD 10 nM	Media 0.1 nM	SD 0.1 nM
10	100488	-5.35	5.35	-38.35	54.87
	100489	37.83	9.72	-25.09	23.01
	100490	33.23	4.19	2.17	17.95
	100491	33.01	5.79	-2.32	7.93
	100492	62.61	3.47	37.88	14.26
	100493	52.64	4.18	5.94	12.72
15	100494	66.97	5.86	-8.14	13.30
	100495	17.99	18.55	-38.42	5.00
	100496	-1.87	2.86	-12.67	65.05
	100497	11.41	8.24	-27.87	4.39
	100498	6.01	9.66	2.04	12.74
	100499	8.46	26.75	-35.43	8.51
	100500	41.01	12.56	28.92	19.85
20	100501	65.34	2.08	40.38	7.72
	100502	35.53	10.67	45.79	8.53
	100503	-5.01	7.58	-22.95	6.70
	100504	-0.27	15.93	-7.15	11.52
	100505	60.17	2.80	-7.48	14.07
	100506	66.21	0.85	9.93	4.35
	100507	72.48	2.01	20.90	3.77
25	100508	46.83	1.89	26.11	6.19
	100509	81.14	4.63	38.85	18.83
	100510	36.30	22.83	13.27	37.06
	100511	2.34	12.26	-4.98	9.67
	100512	-10.95	3.33	-17.49	2.44
	100513	2.67	2.85	-3.68	2.34
	100514	-2.59	9.74	-3.02	10.27
30	100515	27.36	12.13	7.48	8.08
	100516	9.59	11.30	13.53	11.12
	100517	23.71	9.63	23.04	28.34

	ID del compuesto	Media 10 nM	SD 10 nM	Media 0.1 nM	SD 0.1 nM
5	100518	36.59	8.04	2.30	7.98
	100519	64.14	3.60	35.23	15.42
	100520	33.42	3.20	-4.67	20.21
	100521	15.52	13.25	-23.84	3.48
	100522	-33.65	11.75	-11.62	10.71
10	100523	7.10	9.53	-1.90	14.80
	100524	-7.80	4.06	-10.19	8.80
	100525	-4.53	4.74	-6.45	10.07
	100526	-21.17	15.69	-33.23	20.13
	100527	-45.62	22.22	-25.92	18.84
15	100528	-26.98	12.15	-5.43	22.85
	100529	-3.72	4.98	-13.90	4.38
	100530	4.07	5.95	-0.27	9.78
	100531	22.47	6.13	16.97	7.18
	100532	15.61	7.43	19.46	17.58
20	100533	26.41	7.79	9.36	8.87
	100534	34.02	3.29	-11.20	6.44
	100535	85.19	3.13	34.61	5.39
	100536	-3.01	18.07	-25.60	10.69
	100537	8.81	16.07	-30.49	19.16
25	100538	-2.31	22.08	-5.04	13.00
	100539	21.46	13.90	4.71	18.36
	100540	45.70	28.80	0.07	8.28
	100541	49.25	8.91	10.43	7.94
	100542	33.24	11.87	-0.17	11.73
30	100543	41.67	14.86	8.09	27.00
	100544	4.52	5.12	2.61	11.66
	100545	28.05	31.74	14.39	42.11
	100546	37.79	12.09	-1.95	12.26
	100547	-25.80	4.06	-54.29	25.21
	100548	-12.11	21.78	-49.30	7.75
	100549	58.93	1.75	-20.45	19.96
	100550	-4.66	6.98	2.61	8.97
	100551	22.47	0.21	0.37	6.39
	100552	-16.76	27.81	0.37	13.86
	100553	-1.38	14.62	-31.00	16.34
	100554	6.08	28.04	-12.79	19.47
	100555	3.70	11.78	-2.77	9.74
	100556	44.87	2.94	16.18	2.60
	100557	76.66	2.23	52.70	1.33
	100558	62.62	4.14	34.69	3.68
	100559	28.15	5.10	18.72	20.77

	ID del compuesto	Media 10 nM	SD 10 nM	Media 0.1 nM	SD 0.1 nM
5	100560	37.94	22.04	-6.69	23.88
	100561	68.11	6.19	31.17	6.84
	100562	26.76	1.80	25.79	12.14
	100563	77.60	0.75	69.69	3.31
	100564	70.51	0.56	47.60	4.97
10	100565	75.19	1.77	64.73	3.92
	100566	47.23	12.69	23.51	5.52
	100567	58.40	7.24	1.61	24.05
	100568	73.44	0.72	36.93	3.46
	100569	85.47	0.81	27.85	23.08
15	100570	63.92	2.80	39.92	9.93
	100571	73.26	12.14	24.30	6.65
	100572	58.31	4.40	14.67	6.54
	100573	82.91	2.36	36.04	2.19
	100574	80.59	0.59	60.99	6.06
20	100575	47.59	24.11	23.03	12.74
	100576	34.93	25.86	26.51	33.73
	100577	12.18	20.28	24.40	0.62
	100578	57.62	2.89	30.66	4.41
	100579	46.56	3.86	28.50	16.18
25	100580	77.56	3.09	62.93	3.55
	100581	61.60	7.82	35.76	7.39
	100582	35.56	11.61	14.33	3.68
	100583	26.60	11.02	-29.00	5.86
	100584	49.62	10.36	39.66	5.41
30	100585	55.47	4.71	33.40	8.89
	100586	57.59	946.65	57.48	2.91
	100587	61.43	6.19	35.20	8.80
	100588	74.82	0.61	43.78	5.03
	100589	77.21	1.32	72.42	7.41
	100590	-10.86	8.29	-8.61	10.34
	100591	23.74	3.05	-0.83	9.84
	100592	44.68	1.51	17.87	5.46
	100593	25.04	24.50	8.82	49.83
	100594	56.17	11.48	10.22	55.97
	100595	46.61	1.94	0.06	6.23
	100596	26.00	8.58	-4.84	25.31
	100597	54.05	1.65	37.73	2.68
	100598	53.90	7.21	29.24	6.23
	100599	44.04	13.44	20.95	13.84
	100600	58.54	5.93	52.44	5.82
	100601	66.62	6.01	59.79	3.95

	ID del compuesto	Media 10 nM	SD 10 nM	Media 0.1 nM	SD 0.1 nM
5	100602	54.88	13.17	44.11	5.65
	100603	64.42	5.51	57.19	3.57
	100604	81.15	1.68	70.42	5.87
	100605	-22.92	9.16	-51.17	8.84
	100606	33.44	6.94	-51.72	16.18
10	100607	21.71	11.71	-18.49	9.38
	100608	48.27	3.33	31.48	5.29
	100609	54.85	6.31	42.50	5.50
	100610	45.02	3.84	60.83	5.59
	100611	55.49	11.13	66.79	6.64
15	100612	74.28	3.53	67.82	7.71
	100613	77.76	0.38	76.84	0.48
	100614	70.48	1.17	66.71	4.23
	100615	75.16	2.43	60.80	15.84
	100616	24.73	15.95	48.26	7.56
20	100617	43.65	16.26	13.90	5.70
	100618	66.45	4.43	55.43	25.80
	100619	63.86	18.07	59.99	8.47
	100620	64.18	3.56	42.90	11.82
	100621	68.17	1.40	66.24	5.45
25	100622	43.81	6.21	15.94	12.38
	100623	73.30	2.99	56.78	2.34
	100624	71.82	4.23	45.80	2.40
	100625	72.15	1.49	71.54	1.93
	100626	46.27	5.87	60.75	4.49
	100627	61.59	4.07	60.24	4.80
	100628	70.82	2.90	63.11	2.26
	100629	74.35	1.86	73.52	1.63
	100630	62.37	1.45	37.68	9.75
	100631	-56.56	14.48	-23.69	20.04
	100632	62.92	0.50	48.87	5.08
	100633	34.44	10.48	45.64	17.04
	100634	18.76	15.92	-7.97	14.05

Ejemplo 2. Cribado de la respuesta a la dosis *in vitro* en la línea celular Huh7

Este ejemplo describe un cribado de compuestos de ARNip de *INHBE* ilustrativos en células hepáticas humanas primarias (PHH) en un cribado de dosis única a 100 nM, 33 nM, 11 nM, 3.7 nM, 1.2 nM, 0.412 nM, 0.137 nM y 0.046 nM del ARNip seleccionado (Tabla 2). El nivel de ARNm de *INHBE* se midió mediante PCR cuantitativa y se normalizó a *GAPDH* con relación a las células de

control con tratamiento simulado y se determinó la KD promedio y SD. Los datos se presentan como por ciento de inhibición de los ARNm de *INHBE* en las células tratadas con ARNip relativos al ARNm de *INHBE* en las células de control de PBS. La Tabla 4 y la Figura 2 muestran los resultados de los cribados *in vitro* de respuesta a la dosis de ARNip de *INHBE*.

5 Tabla 4. Inhibición máx de ARNm de *INHBE* (%) e IC50 (nM) para ARNip de *INHBE* ilustrativos.

10

15

ID del compuesto	IC50 (nM)	Inhibición máxima
100494	0.879527207	60 %
100506	3.168648402	70 %
100509	0.288812209	62 %
100519	0.133171004	69 %
100535	0.102147368	78 %
100557	0.117147936	63 %
100561	0.447047125	71 %
100563	0.055169498	76 %
100569	0.720001201	79 %
100580	0.033891417	68 %
100589	0.015619441	70 %
100604	0.289690693	71 %
100613	0.042248546	74 %
100625	0.014322142	70 %
100629	0.057614467	64 %

Ejemplo 3. Cribado de la respuesta a la dosis *in vitro* en hepatocitos humanos primarios

20

25

Este ejemplo describe un cribado de compuestos de ARNip de *INHBE* ilustrativos en células hepáticas humanas primarias (PHH) en un cribado de dosis única a 10 nM y 1 nM del ARNip seleccionado (Tabla 2). El nivel de ARNm de *INHBE* se midió mediante PCR cuantitativa y se normalizó a *GAPDH* con relación a las células de control con tratamiento simulado y se determinó la media de KD y SD. Los datos se presentan como por ciento de inhibición de los ARNm de *INHBE* en las células tratadas con ARNip con relación al ARNm de *INHBE* en las células de control de PBS. La Tabla 5 y la Figura 3 muestran los resultados de los cribados de la respuesta a la dosis de ARNip de *INHBE* *in vitro*.

Tabla 5. Resultados de cribados de dosis única a 10 nM y 0.1 nM en células Huh7 mediante el uso de los ARNip de *INHBE* modificados mostrados como % de inhibición MEDIA y SD.

30

ID del compuesto	Media 10 nM	SD 10 nM	MEDIA 1 nM	SD 1 nM
100494	10.7	22.4	-22.5	4.0
100506	-13.0	15.9	-30.9	14.1
100509	40.1	19.4	-16.7	10.5

100519	37.1	11.9	0.2	22.0
100535	51.9	4.1	13.7	9.8
100557	29.2	13.3	-2.5	13.2
100561	26.8	14.3	-13.5	6.6
100563	60.1	9.7	26.5	3.5
100569	4.4	10.2	5.1	23.5
100580	35.6	5.7	9.6	8.5
100589	37.8	6.4	21.7	12.9
100604	48.6	4.9	30.9	6.9
100613	50.8	3.1	31.8	5.9
100625	55.7	2.8	35.7	11.1
100629	45.7	5.6	5.1	5.0

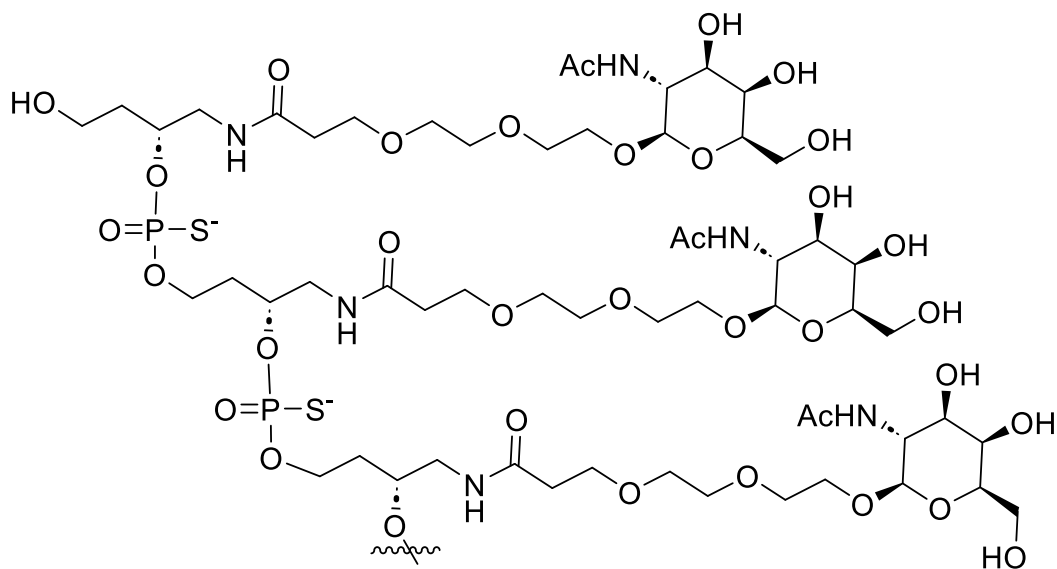
Ejemplo 4. Evaluación de la atenuación de INHBE humano con ARNip seleccionados en modelo de inyección hidrodinámica (HDI) en ratones *in vivo*

13 Compuestos de ARNip ilustrativos (Compuestos 100635-100647) se probaron para la atenuación de INHBE humano en un modelo de ratón de inyección hidrodinámica con un plásmido de ADN que codifica el transcrito de *INHBE* humano de longitud completa. Brevemente, ratones BALB/c hembras de 6-7 semanas de edad recibieron una inyección subcutánea con compuestos de ARNip de *INHBE* de la Tabla 6 a 1 mg/kg. Tres días después de la inyección, los ratones se inyectaron hidrodinámicamente con un plásmido de ADN que codifica el transcrito de *INHBE* humano de longitud completa. Un día después de la inyección del plásmido, se cosecharon muestras de hígado y se analizaron para la expresión de ARNm de *INHBE* con relación a ratones tratados con el mismo volumen de PBS. Los niveles de ARNm de INHBE se midieron mediante PCR cuantitativa y se normalizaron al gen NEO incluido en el plásmido usado para expresar INHBE. Los datos se presentan como expresión génica relativa del ARNm de INHBE en el hígado con relación a los animales tratados con PBS.

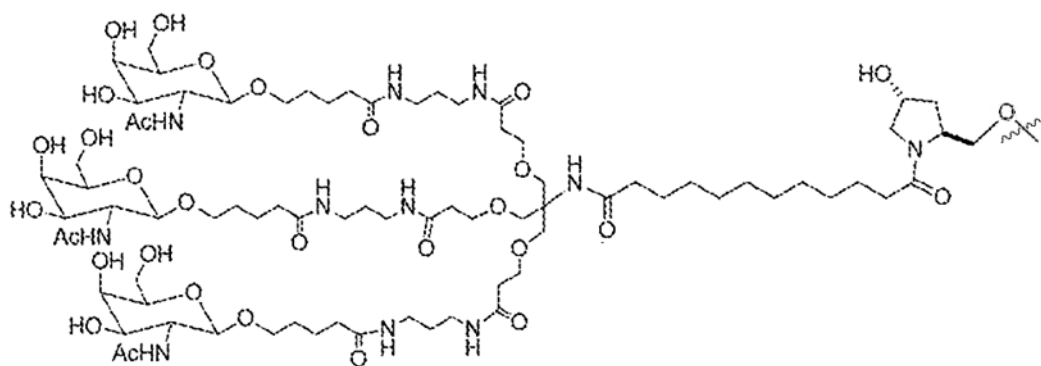
Las secuencias de hebras sentido y antisentido modificadas y no modificadas de los Compuestos 100329-100341 se resumen en las Tablas 6-7.

La Tabla 8 y la Figura 4 muestran los resultados de la inyección de dosis única de ARNip de *INHBE* en ratones BALB/c INHBE. Los resultados muestran que los compuestos de ARNip 100635, 100638, 100639, 100642, 100643, 100644, 100645 y 100646 reducen la expresión de INHBE en más del 80 %. Adicionalmente, todos los compuestos 100635-100646 mostraron una potencia mejorada con relación al compuesto de ARNip 100647.

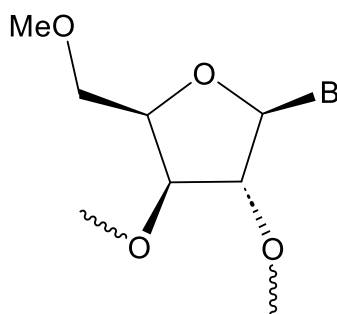
Tabla 6. Compuestos de ARNip de INHBE modificados, conjugados con tri-GalNAc6 o L96 ilustrativos, en donde la hebra sentido se conjuga con 5'-triGalNAc6, 3'-triGalNAc6 o 3'-L96 dirigidos al ARNm de INHBE.



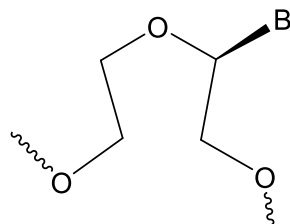
Tri-GalNAc6



Ligando L96

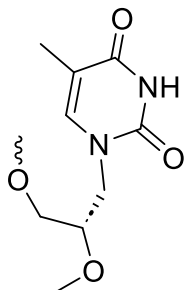


Azúcar de nucleótido de ARNip modificado, en donde B es la base de nucleótido uracilo (abreviatura de nucleótido: tmU) o citosina (abreviatura de nucleótido: tmC)



5

Análogo de TNA, en donde B es una base de uracilo (abreviatura: utU) o una base de adenina (abreviatura utA)



10

Ácido glicolnucleico (GNA)

15

20

25

30

ID del compuesto	Sentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:	Antisentido (modificado) 5'-3'	SEQ ID NO:
100635	a*c*ucuUuGCUuGaggaucuu(L6)	607	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c	616
100636	(L6)invdT*a*c*ucuUuGCUuGaggaucuu*u*u	625	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c	632
100637	(L6)invdT*a*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cuu*u*(tmU)	626	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c	633
100638	a*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cu(tmU)(L6)	608	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c	617
100639	a*c*aagCaUUUaUacuuucuu(L6)	609	va*A*gaaAgUauaaaUgc uuguc*u*c	618
100640	(L6)invdT*a*c*aagCaUUUaUacuuucuu*u*u	627	va*A*gaaAgUauaaaUgc uuguc*u*c	634
100641	(L6)invdT*a*c*aagCaUUUaUacuu(tmU)cuu*u*(tmU)	628	va*A*gaaAgUauaaaUgc uuguc*u*c	635
100642	a*c*aagCaUUUaUacuuucu(tmU)(L6)	610	va*A*gaaAgUauaaaUgc uuguc*u*c	619
100643	g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa(L6)	611	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g	620
100644	(L6)invdT*g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa*u*u	629	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g	636
100645	(L6)invdT*g*g*cuuAuACUuUcuua(utA)uaa*u*(tmU)	612	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g	621
100646	g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa(L6)	630	vu*U*aUuAaGaaaguAuAag(tmC)ca*g*g	637

100647	C*u*gucaCaGACuccacucau(L96)	631	A*U*gadAg(Tgn)ggaguc UgUgacag*u*a	638
--------	-----------------------------	-----	--------------------------------------	-----

Abreviatura: (*) = enlace PS; minúscula = 2'-OMe; mayúscula = 2'-F; invdN = desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'); v = 5'-E-vinil-fosfonato; (tmU) = nucleótido de ARNip con un azúcar modificado y una base de uracilo; (utU) = un análogo de TNA con una base de uracilo, es decir, utU de arriba; (utA) = un análogo de TNA con una base de adenina, es decir, utA de arriba; (L6) = ligando tri-GalNAc6; (L96) = ligando L96; (Tgn) = un ácido nucleico de timidina-glicol, es decir, GNA de arriba; dX = ADN.

Tabla 7. Secuencias no modificadas de ARNip de INHBE

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:
ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU	589	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC	598
TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUU	639	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC	646
TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUU	640	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC	647
ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU	590	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC	599
ACAAGCAUUUAUACUUUCUU	591	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	600
TACAAGCAUUUAUACUUUCUUU	641	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	648
TACAAGCAUUUAUACUUUCUUU	642	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	649
ACAAGCAUUUAUACUUUCUU	592	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	601
GGCUUAUACUUUCUAAUAA	593	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG G	602
TGGCUUAUACUUUCUAAUAAU	643	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG G	650
TGGCUUAUACUUUCUAAUAAU	594	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG G	603
GGCUUAUACUUUCUAAUAA	644	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG G	651
CUGUCACAGACUCCACUUCU	645	AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA	652

Tabla 8. Por ciento de atenuación *in vivo* (KD) en el modelo de HDI.

ID del compuesto	% KD en el modelo de HDI
100635	83
100636	73
100637	79
100638	82

5

ID del compuesto	% KD en el modelo de HDI
100639	81
100640	72
100641	69
100642	84
100643	88
100644	87
100645	84
100646	85
100647	64

10 Ejemplo 5. Evaluación de la atenuación de INHBE humano con ARNip seleccionados en modelo de inyección hidrodinámica (HDI) en ratones *in vivo*

12 Compuestos de ARNip ilustrativos (Compuestos 100643 y 100647-100657) se probaron para determinar la atenuación de INHBE humano en un modelo de ratón de inyección hidrodinámica con un plásmido de ADN que codifica el transcrito de *INHBE* humano de longitud completa.

15 Brevemente, ratones BALB/c hembras de 6-7 semanas de edad recibieron una inyección subcutánea con compuestos de ARNip de *INHBE* de la Tabla 9 a 1 o 1.5 mg/kg. Tres días después de la inyección, los ratones se inyectaron hidrodinámicamente con un plásmido de ADN que codifica el transcrito de *INHBE* humano de longitud completa. Un día después de la inyección del plásmido, se cosecharon muestras de hígado y se analizaron para la expresión de ARNm de *INHBE* con relación

20 a ratones tratados con el mismo volumen de PBS. Los niveles de ARNm de INHBE se midieron mediante PCR cuantitativa y se normalizaron al gen NEO incluido en el plásmido usado para expresar INHBE. Los datos se presentan como expresión génica relativa del ARNm de INHBE en el hígado con relación a los animales tratados con PBS.

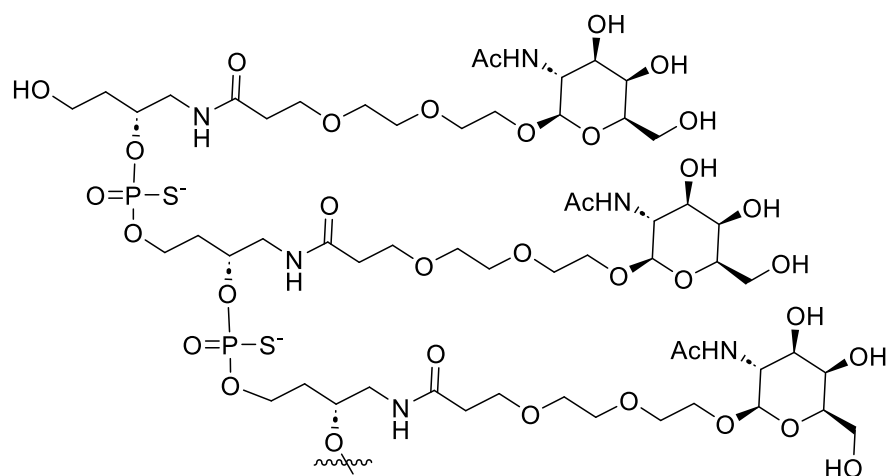
Las secuencias de hebra sentido y antisentido modificadas y no modificadas de los Compuestos

25 100643 y 100647-100657 se resumen en las Tablas 9-10.

La Figura 5 muestra los resultados de la inyección de dosis única de ARNip de *INHBE* en ratones BALB/c INHBE. Los resultados muestran que los compuestos de ARNip 100643, 100649, 100650, 100654, 100655 y 100657 mostraron una potencia mejorada con relación al compuesto de ARNip 100647.

30 Tabla 9. Compuestos de ARNip de INHBE modificados, conjugados con tri-GalNAc6 o L96 ilustrativos, en donde la hebra sentido se conjuga con 3'-triGalNAc6 o 3'-L96 dirigidos al ARNm de INHBE.

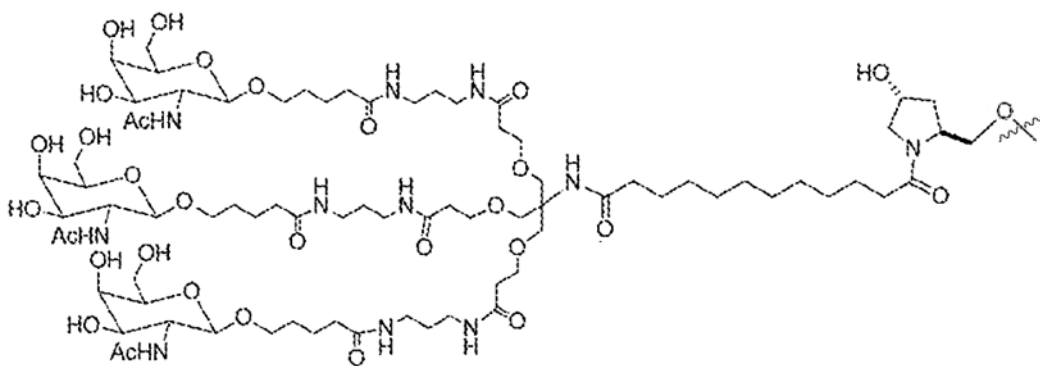
5



10

Tri-GalNAc6

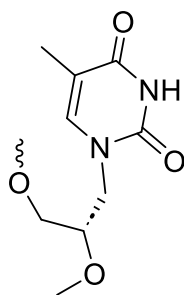
15



20

Ligando L96

25



Ácido glicolnucleico (GNA)

30

ID del compuesto	Sentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:
100643	g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa(L6)	611	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g	620
100647	C*u*gucaCaGACuccacuucan(L96)	631	A*U*gadAg(Tgn)ggagucUgUgacag *u*a	638
100648	u*g*gcuuAuACUuucuaauaa(L96)	653	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g	660

100649	u*u*ggagugAAGagaccaagau(L96)	654	vu*U*cUuGgUcucuCaCuccaaag	661
100650	u*c*uuuccaUUCugccgucuuc(L96)	655	vu*A*aGaGgGcagaaUgGaaagagg	662
100651	g*g*agacaaGCAuuuauacuuu(L96)	656	vu*A*aGuAuAaaugcUuGucuccca	663
100652	a*c*aagcauUUAuacuuucuuu(L96)	613	vu*A*aGaAaGuauaaAuGcuugucu	622
100653	u*g*aagagaCCAagaugaaguu(L96)	614	vu*A*cUuCaUcuuggUcUcuucacu	623
100654	g*a*gacaagCAUuuauacuuuc(L96)	657	vu*A*aAgUaUaaugCuUgucuccc	664
100655	a*a*ugggcaCUUucuugucuga(L96)	615	vu*C*aGaCaAgaaagUgCccauuug	624
100656	a*g*agaccaAGAugaaguucc(L96)	658	vu*G*aAaCuUcaucuuggucucuuc	665
100657	a*a*gaaguuCCcugguuuuucc(L96)	659	vu*G*aAaAaCcagggAaCuucuag	666

Abreviatura: (*) = enlace PS; minúscula = 2'-OMe; mayúscula = 2'-F; v = 5'-E-vinil-fosfonato; (L96) = ligando L96; (Tgn) = un ácido nucleico de timidina-glicol, es decir, GNA de arriba; dX = ADN.

Tabla 10. Secuencias no modificadas de ARNip de INHBE

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:
ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU	593	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	602
CUGUCACAGACUCCACUUCAU	645	AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA	652
UGGCUUAUACUUUCUUAUAA	667	UUAUUAAAGAAAGUAUAAGCCAGG	675
UUGGAGUGAAGAGACCAAGAU	668	UUCUUGGUCUCUUCACUCCAAAG	676
UCUUUCCAUCUGCCGUCUUC	670	UAAGACGGCAGAAUGGAAAGAGG	677
GGAGACAAGCAUUUAUACUUU	671	UAAGUAUAAAUGCUUGUCUCCCA	678
ACAAGCAUUUAUACUUUCUUU	595	UAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU	604
UGAAGAGACCAAGAUGAAGUU	596	UACUUCAUCUUGGUCUCUUCACU	605
GAGACAAGCAUUUAUACUUUC	672	UAAAGUAUAAAUGCUUGUCUCCC	679
AAUGGGCACUUUCUUGUCUGA	597	UCAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG	606
AGAGACCAAGAUGAAGUUUCC	673	UGAAACUUCAUCUUGGUCUCUUC	680
AAGAAGUUCCUGGUUUUCC	674	UGAAAAACCAGGGAACUUCUAG	681

Ejemplo 6. Evaluación de la atenuación de INHBE con ARNip en modelo de primate no humano *in vivo*

Dos compuestos de ARNip ilustrativos, denominados en la presente descripción Compuesto A y Compuesto B, se seleccionaron entre los compuestos enumerados en la Tabla 6 y la Tabla 9, y se probaron para determinar la atenuación de INHBE en un modelo de primate no humano. Brevemente, los macacos cangrejeros machos de 3-8 años de edad se inyectaron por vía subcutánea con uno de los Compuestos de ARNip de *INHBE* A o B a 5 mg/kg (n=2-3 monos por compuesto probado). Los animales se sometieron a observación clínica dos veces al día después de la inyección. Se obtuvieron biopsias de hígado 4 días antes de la inyección y 56 días después de la inyección. Los

niveles de ARNm de INHBE en hígado se midieron mediante PCR cuantitativa y se normalizó al nivel del día -4 para cada animal individual.

La Figura 6 muestra los resultados de la inyección de dosis única de ARNip de *INHBE* en macacos cangrejeros. Los resultados muestran que se observó un 69 % de atenuación (Compuesto A) y un 75 % de atenuación (Compuesto B) en los animales el día 56 después de la inyección (Figura 6).

Ejemplo 7. Actividad y cribado de la respuesta a la dosis *in vitro* en células hTLR7, hTLR8 y hTLR9. Este ejemplo evalúa la actividad agonista de compuestos en el ensayo de reportero de receptor tipo Toll TLR humano (hTLR) basado en células. Compuestos de ARNip ilustrativos 100647, 100635, 100638, 100639, 100642, 100643 y 10064 se probaron mediante el uso de ensayos de reporteros de hTLR7, hTLR8 y hTLR9 basados en células comerciales. Brevemente, los ensayos se realizaron mediante el uso de una dilución de 4 veces de 100 nM en 9 concentraciones mediante la transfección de células HEK-293 en duplicado, y con una duración de tratamiento de 24 horas. R848 se compró a un proveedor comercial y se usó como agonista para los ensayos informadores de hTRL7 y hTLR8. El ODN 2006 se compró a un proveedor comercial y se usó como agonista para los ensayos de reportero de hTRL9.

Los datos se presentan como el nivel de actividad en células tratadas con compuestos de prueba como un factor de cambio sobre la actividad de células no estimuladas en los ensayos informadores de hTLR7, hTLR8 y hTLR9 basados en células. La Tabla 11 y las Figuras 7A-7C muestran los resultados de los ensayos de reporteros de hTLR7, hTLR8 y hTLR9 basados en células. Los resultados muestran que todos los compuestos de ARNip probados no mostraron actividad contra las vías de hTLR7, hTLR8 y hTLR9.

Tabla 11. Actividad de compuestos de ARNip de INHBE ilustrativos en ensayos de reporteros de hTLR7, hTLR8 y hTLR9 basados en células.

ID del compuesto	EC ₅₀			CC ₅₀			Unidad
	hTLR7	hTLR8	hTLR9	hTLR7	hTLR8	hTLR9	
100647	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100635	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100638	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100639	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100642	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100643	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
100645	>100	>100	>100	>100	>100	>100	nM
R848	0.924	9.863	/	>10	>10	/	μM
ODN 2006	/	/	80.79	/	/	>1000	nM

Ejemplo 8. Análisis del transcriptoma de secuencias de ARN en hepatocitos humanos primarios

Este ejemplo evalúa el transcriptoma de secuencia de ARN en hepatocitos humanos primarios para evaluar el riesgo potencial de efectos fuera del objetivo de los compuestos de ARNip ilustrativos 100647, 100635, 100638, 100639, 100642, 100643 y 100645. Brevemente, las células de hepatocitos humanos primarios (PHH) se recogieron después de 48 horas de tratamiento con los compuestos de ARNip ilustrativos para extracciones de ARN, construcción de bibliotecas y secuenciación.

La Figura 8 muestra los resultados del análisis del transcriptoma de la secuencia de ARN en hepatocitos humanos primarios tratados con compuestos de ARNip ilustrativos. Los datos se presentan como un gráfico volcán de genes expresados diferencialmente (DEG) entre diferentes grupos, y muestran que INHBE se regula negativamente en todos los grupos. De todos los compuestos de ARNip ilustrativos probados, el Compuesto 100639 devolvió el resultado de ARNseq más limpio.

Ejemplo 9. Estudio de toxicología mini no GLP de ARNip seleccionados en modelo de ratón *in vivo*

Los compuestos de ARNip ilustrativos 100635, 100642 y 100643 se evaluaron a través de un estudio de toxicología mini no GLP en ratones. Brevemente, se inyectaron subcutáneamente a ratones C57BL/6J machos de 7 semanas de edad (5 por grupo) con una dosis única de 50 mg/kg de uno de los compuestos de ARNip 100635, 100642 y 100643 (es decir , en el día 0).

La sangre se recogió el día 0 (antes de la administración de la dosis) y el día 7. Los tejidos (hígado y riñón) se recogieron el día 7 después de la terminación.

Las muestras de orina y sangre cosechadas el día 0 (antes de la administración de la dosis) se manipularon de la siguiente manera. El plasma se congeló instantáneamente en hielo seco tras la recolección, se almacenó a -80 grados y se transfirió para el análisis bioquímico. La orina se almacenó a 4 grados o -80 grados centígrados hasta que se transfirió para el análisis bioquímico.

Las muestras de orina, sangre, hígado y riñón cosechadas el día 7 se manipularon de la siguiente manera. Plasma: congelado instantáneamente en hielo seco tras la recolección, almacenado a -80 grados transferido para análisis bioquímico El plasma se almacenó en hielo hasta que se transfirió para ensayos de coagulación

El hígado y el riñón se fijaron en paraformaldehído al 4 % hasta que se transfirieron para la evaluación histopatológica.

La Figura 9 y la Tabla 12 muestran los resultados de inyectar ratones C57BL/6J con una dosis única de 50 mg/kg de uno de los compuestos de ARNip 100635, 100642 o 100643.

La Figura 9 muestra los resultados de las pruebas bioquímicas en ratones durante 7 días después de la dosificación. En comparación con los resultados del grupo de control de PBS, no se observó una diferencia significativa en la concentración plasmática media de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), triglicéridos (TRIG), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), creatinina (CREZ), colesterol (COL) y lactato deshidrogenasa (LDH) de ratones en los grupos de compuestos de prueba. La concentración media de urea en plasma de ratones en el grupo 100635 fue significativamente mayor que la de los ratones en el grupo de PBS el día 7. En comparación con los resultados del grupo de control de PBS, no se observó una diferencia significativa en la concentración media de urea (UREA), proteína micro total en orina (UP) y creatinina (CREZ) de los ratones en los grupos de compuestos de prueba.

La Tabla 12 muestra los resultados del estudio de patología hepática y renal durante 7 días después de la dosificación. Los resultados del estudio indican que no hay lesiones significativas (daño) en los sujetos experimentales. Los cambios observados en el grupo de PBS pueden deberse a lesiones de fondo.

Tabla 12. Resultados del estudio de la patología del hígado y los riñones.

Grupo	Diagnóstico patológico hepático	Diagnóstico patológico renal
Grupo 1 PBS 5 ml/kg, SC	Las células inflamatorias se observaron ocasionalmente alrededor de los vasos sanguíneos y los márgenes del hígado	No se encontró ninguna lesión significativa
	Se encontraron pocos focos de agregación de células inflamatorias junto con degeneración hepatocelular	No se encontró ninguna lesión significativa
	Las células inflamatorias se observaron ocasionalmente en el área portal	No se encontró ninguna lesión significativa
	Las células inflamatorias se observaron ocasionalmente	No se encontró ninguna lesión significativa
	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
Grupo 2 Compuesto 100635 50 mpk, SC	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
	No se encontró ninguna lesión significativa	La hiperplasia de células intersticiales se observó ocasionalmente
	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa

		No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
5	Grupo 3 Compuesto 100642 50 mpk, SC	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
		No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
		No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
10		Los focos de agregación celular inflamatoria se observaron ocasionalmente en el área portal	No se encontró ninguna lesión significativa
		Las células inflamatorias se observaron ocasionalmente	No se encontró ninguna lesión significativa
15	Grupo 4 Compuesto 100643 50 mpk, SC	No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
		Los focos de agregación celular inflamatoria se observaron ocasionalmente en el área portal	Las células del túbulo basófilo se observaron ocasionalmente
		No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
		No se encontró ninguna lesión significativa	No se encontró ninguna lesión significativa
		No se encontró ninguna lesión significativa	Se observaron ocasionalmente células inflamatorias dispersas

En conclusión, no se detectaron diferencias significativas en los índices bioquímicos probados, y no se observó lesiones o daños significativos mediante diagnóstico patológico hepático y renal. Por lo tanto, en general, la administración subcutánea de una sola dosis de los compuestos de prueba 100635, 100642 o 100643 en ratones se consideró seguro y no se observó toxicidad evidente en este estudio no GLP.

Si bien las modalidades preferidas de la presente invención se han mostrado y descrito en la presente descripción, será obvio para los expertos en la técnica que tales modalidades se proporcionan solo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se ocurrirán ahora a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Debe entenderse que pueden emplearse varias alternativas a las modalidades descritas en la presente descripción. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se cubran de esta manera.

LISTADO DE SECUENCIAS

	SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	1	Sentido 5'-3'	GGGUCAAGCACAGCUAUCCAU
	2	Sentido 5'-3'	CACAGCUAUCCAU CAGAUGAU
	3	Sentido 5'-3'	CAGCUAUCCAU CAGAUGAUCU
	4	Sentido 5'-3'	AGCUAUCCAU CAGAUGAUCUA
	5	Sentido 5'-3'	CUAUCCAU CAGAUGAUCUACU
	6	Sentido 5'-3'	UAUCCAU CAGAUGAUCUACUU
	7	Sentido 5'-3'	CCAU CAGAUGAUCUACUUUCA
	8	Sentido 5'-3'	CUACUUUCAGCCU UCCUGAGU
10	9	Sentido 5'-3'	GACAAUAGAAGACAGGUGGCU
	10	Sentido 5'-3'	GCAGUGGUGUCUGCUGUCACU
	11	Sentido 5'-3'	CUCAUUGGCCCCAGCAAUCA
	12	Sentido 5'-3'	CUCCUGUGGGGGCUCCAAACU
	13	Sentido 5'-3'	CUGGAGCUAGCCAAGCAGCAA
	14	Sentido 5'-3'	UGGAGCUAGCCAAGCAGCAAAA
	15	Sentido 5'-3'	GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU
	16	Sentido 5'-3'	GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUC
15	17	Sentido 5'-3'	AGCUAGCCAAGCAGCAAAUCC
	18	Sentido 5'-3'	GCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU
	19	Sentido 5'-3'	UAGCCAAGCAGCAAAUCCUGG
	20	Sentido 5'-3'	GCCAAGCAGCAAAUCCUGGAU
	21	Sentido 5'-3'	UGACCAGUCGUCCCAGAAUAA
	22	Sentido 5'-3'	ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU
	23	Sentido 5'-3'	CGUCCCAGAAUAACUCAUCCU
	24	Sentido 5'-3'	CGCUGACCAGAGCCCUCCGGA
20	25	Sentido 5'-3'	GCUGACCAGAGCCCUCCGGAG
	26	Sentido 5'-3'	CUGACCAGAGCCCUCCGGAGA
	27	Sentido 5'-3'	UGACCAGAGCCCUCCGGAGAC
	28	Sentido 5'-3'	GACCAGAGCCCUCCGGAGACU
	29	Sentido 5'-3'	ACCAGAGCCCUCCGGAGACUA
	30	Sentido 5'-3'	AGGGAAUGGGGAGGAGGUCAU
	31	Sentido 5'-3'	AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUA
	32	Sentido 5'-3'	GAGGUCAUCAGCUUUGCUACU
25	33	Sentido 5'-3'	GCUUUGCUACUGUCACAGACU
	34	Sentido 5'-3'	CGGUCCCACCACCUGUACCAU
	35	Sentido 5'-3'	GGUCCCACCACCUGUACCAUG
	36	Sentido 5'-3'	GUCCCACCACCUGUACCAUGC
	37	Sentido 5'-3'	UCCCACCACCUGUACCAUGCC
	38	Sentido 5'-3'	CCCACCACCUGUACCAUGCCC
	39	Sentido 5'-3'	CCACCACCUGUACCAUGCCCG
	40	Sentido 5'-3'	CACCACCUGUACCAUGCCCGC
30	41	Sentido 5'-3'	ACCACCUGUACCAUGCCCGCC
	42	Sentido 5'-3'	CCACCUGUACCAUGCCCGCCU
	43	Sentido 5'-3'	CACCUGUACCAUGCCCGCCUG
	44	Sentido 5'-3'	CCACCCU UCCUGGCACUCUUU

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
45	Sentido 5'-3'	CCCUUCCUGGCACUCUUUGCU
46	Sentido 5'-3'	UGGCACUCUUUGCUUGAGGAU
47	Sentido 5'-3'	GCACUCUUUGCUUGAGGAUCU
48	Sentido 5'-3'	CACUCUUUGCUUGAGGAUCUU
49	Sentido 5'-3'	CUAGUGGCUUGAGGGGUGAGA
50	Sentido 5'-3'	GGCUUGAGGGGUGAGAAGUCU
51	Sentido 5'-3'	GAAGUCUGGUGUCCUGAAACU
52	Sentido 5'-3'	UGGUGUCCUGAAACUGCAACU
53	Sentido 5'-3'	GGUGUCCUGAAACUGCAACUA
54	Sentido 5'-3'	CAGCCCUUCCUAGAGCUUAAG
55	Sentido 5'-3'	GCCCUUCCUAGAGCUUAAGAU
56	Sentido 5'-3'	GAGCUUAAGAUCCGAGCCAAU
57	Sentido 5'-3'	CCAUUACGUAGACUCCAGGA
58	Sentido 5'-3'	CCCGAGGGGUACCAGCUGAAU
59	Sentido 5'-3'	CGAGGGGUACCAGCUGAAUUA
60	Sentido 5'-3'	GGUACCAGCUGAAUUACUGCA
61	Sentido 5'-3'	GUACCAGCUGAAUUACUGCAG
62	Sentido 5'-3'	UACCAGCUGAAUUACUGCAGU
63	Sentido 5'-3'	ACCAGCUGAAUUACUGCAGUG
64	Sentido 5'-3'	CCAGCUGAAUUACUGCAGUGG
65	Sentido 5'-3'	AGCUGAAUUACUGCAGUGGGC
66	Sentido 5'-3'	GCUGAAUUACUGCAGUGGGCA
67	Sentido 5'-3'	CUGAAUUACUGCAGUGGGCAG
68	Sentido 5'-3'	AUUACUGCAGUGGGCAGUGCC
69	Sentido 5'-3'	GGCAUUGCUGCCUCUUUCCA
70	Sentido 5'-3'	GCAUUGCUGCCUCUUUCCA
71	Sentido 5'-3'	CUCUUUCCAUCUGCCGUCUU
72	Sentido 5'-3'	UCAGCCUCCUCAAAGCCAACA
73	Sentido 5'-3'	CAGCCUCCUCAAAGCCAACAA
74	Sentido 5'-3'	UCCUCAAAGCCAACAAUCCUU
75	Sentido 5'-3'	UCUCUCCUCUACCUGGAUCAU
76	Sentido 5'-3'	UCUCCUCUACCUGGAUCAUAA
77	Sentido 5'-3'	CUCCUCUACCUGGAUCAUAAU
78	Sentido 5'-3'	UACCUGGAUCAUAAUGGCAAU
79	Sentido 5'-3'	CCUGGAUCAUAAUGGCAAUGU
80	Sentido 5'-3'	AUCAUAAUGGCAAUGUGGUCA
81	Sentido 5'-3'	UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAA
82	Sentido 5'-3'	CAUAAUGGCAAUGUGGUCAAG
83	Sentido 5'-3'	AUAAUGGCAAUGUGGUCAAGA
84	Sentido 5'-3'	UAAUGGCAAUGUGGUCAAGAC
85	Sentido 5'-3'	AAUGGCAAUGUGGUCAAGACG
86	Sentido 5'-3'	CAAUGUGGUCAAGACGGAUGU
87	Sentido 5'-3'	CAAGACGGAUGUGCCAGAUAU
88	Sentido 5'-3'	GAGGCCUGUGGCUGCAGCUAG

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
89	Sentido 5'-3'	AGGCCUGUGGCUGCAGCUAGC
90	Sentido 5'-3'	GGCCUGUGGCUGCAGCUAGCA
91	Sentido 5'-3'	GCCUGUGGCUGCAGCUAGCAA
92	Sentido 5'-3'	CCUGUGGCUGCAGCUAGCAAG
93	Sentido 5'-3'	GCUUUGGAGUGAAGAGACCAA
94	Sentido 5'-3'	CAACCACCUGGCAAUAUGACU
95	Sentido 5'-3'	ACCACCUGGCAAUAUGACUCA
96	Sentido 5'-3'	CACCUGGCAAUAUGACUCACU
97	Sentido 5'-3'	GGACCCAAAUGGGCACUUUCU
98	Sentido 5'-3'	CCCAAUUGGGCACUUUCUUGU
99	Sentido 5'-3'	CAAUUGGGCACUUUCUUGUCU
100	Sentido 5'-3'	GGCACUUUCUUGUCUGAGACU
101	Sentido 5'-3'	CACUUUCUUGUCUGAGACUCU
102	Sentido 5'-3'	CUUGUCUGAGACUCUGGCUUA
103	Sentido 5'-3'	AGGGAAGGCAGAGAAAAAUUA
104	Sentido 5'-3'	GGGAAGGCAGAGAAAAAUAC
105	Sentido 5'-3'	AGCCUCUCCCAAGAUGAGAAA
106	Sentido 5'-3'	CCUCUCCCAAGAUGAGAAAGU
107	Sentido 5'-3'	CUCCCAAGAUGAGAAAGUCCU
108	Sentido 5'-3'	GGGGAGGAGGAAGCAGAUAGA
109	Sentido 5'-3'	GGGAGGAGGAAGCAGAUAGAU
110	Sentido 5'-3'	CAGAAACAGGAGUCAGGAAAA
111	Sentido 5'-3'	GCACUAAGCCUAAGAAGUUCC
112	Sentido 5'-3'	CCCACUGGGAGACAAGCAUUU
113	Sentido 5'-3'	CCACUGGGAGACAAGCAUUUA
114	Sentido 5'-3'	ACUGGGAGACAAGCAUUUAUA
115	Sentido 5'-3'	UGGGAGACAAGCAUUUAUACU
116	Sentido 5'-3'	GGGAGACAAGCAUUUAUACUU
117	Sentido 5'-3'	GACAAGCAUUUAUACUUUCUU
118	Sentido 5'-3'	GAGCCACCGCGCCUGGCUUAU
119	Sentido 5'-3'	CCACCGCGCCUGGCUUAUACU
120	Sentido 5'-3'	ACCGCGCCUGGCUUAUACUUU
121	Sentido 5'-3'	CGCGCCUGGCUUAUACUUUCU
122	Sentido 5'-3'	GCGCCUGGCUUAUACUUUCUU
123	Sentido 5'-3'	CGCCUGGCUUAUACUUUCUUA
124	Sentido 5'-3'	GCCUGGCUUAUACUUUCUUA
125	Sentido 5'-3'	CCUGGCUUAUACUUUCUUAU
126	Sentido 5'-3'	UGGCUUAUACUUUCUUAUAU
127	Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUUCUUAUAUU
128	Sentido 5'-3'	CUUAUACUUUCUUAUAUUUU
129	Sentido 5'-3'	AGGGGUGUCCACAAAGUCAAA
130	Sentido 5'-3'	GGGGUGUCCACAAAGUCAAG
131	Sentido 5'-3'	UCAUAAUAAUACUAACAUGUU
132	Sentido 5'-3'	ACUAACAUGUUAUUUGCCUUU

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	133 Sentido 5'-3'	GUUAAUUUGCCUUUUGAAUUCU
	134 Sentido 5'-3'	UGCCUUUUGAAUUCUCAUUAU
	135 Sentido 5'-3'	GCCUUUUGAAUUCUCAUUAUC
	136 Sentido 5'-3'	CCUUUUGAAUUCUCAUUAUCU
	137 Sentido 5'-3'	CUUUUGAAUUCUCAUUAUCUU
	138 Sentido 5'-3'	UGAAUUCUCAUUAUCUAAAA
	139 Sentido 5'-3'	GAAUUCUCAUUAUCUAAAAU
	140 Sentido 5'-3'	CCGUGUGACAUGUGAUUACAU
	141 Sentido 5'-3'	UGUGACAUGUGAUUACAUCAU
	142 Sentido 5'-3'	UGACAUGUGAUUACAUCACU
10	143 Sentido 5'-3'	GACAUGUGAUUACAUCACUU
	144 Sentido 5'-3'	UCUUUCUGACAUCAUUGUAA
	145 Sentido 5'-3'	CUUUCUGACAUCAUUGUAAU
	146 Sentido 5'-3'	GACAUCAUUGUAAUGGAAUG
	147 Sentido 5'-3'	GUUAAUGGAAUGUGUGCUUGU
15	147 Antisentido 5'-3'	AUGGAUAGCUGUGCUUGACCCUC
	148 Antisentido 5'-3'	AUCAUCUGAUGGAUAGCUGUGCU
	149 Antisentido 5'-3'	AGAUCAUCUGAUGGAUAGCUGUG
	150 Antisentido 5'-3'	UAGAUCaucUGAUGGAUAGCUGU
	151 Antisentido 5'-3'	AGUAGAUCaucUGAUGGAUAGCU
	152 Antisentido 5'-3'	AAGUAGAUCaucUGAUGGAUAGC
	153 Antisentido 5'-3'	UGAAAGUAGAUCaucUGAUGGAU
	154 Antisentido 5'-3'	ACUCAGGAAGGCUGAAAGUAGAU
20	155 Antisentido 5'-3'	AGCCACCUGUCUUCUAUUGUCUG
	156 Antisentido 5'-3'	AGUGACAGCAGACACCACUGCCA
	157 Antisentido 5'-3'	UGAUUGCUGGGGGCCAAUGAGGG
	158 Antisentido 5'-3'	AGUUUGGAGCCCCACAGGAGGG
	159 Antisentido 5'-3'	UUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGCA
	160 Antisentido 5'-3'	UUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGC
	161 Antisentido 5'-3'	AUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAG
25	162 Antisentido 5'-3'	GAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCA
	163 Antisentido 5'-3'	GGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCC
	164 Antisentido 5'-3'	AGGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUC
	165 Antisentido 5'-3'	CCAGGAUUUGCUGCUUGGCUAGC
	166 Antisentido 5'-3'	AUCCAGGAUUUGCUGCUUGGCUA
	167 Antisentido 5'-3'	UUAUUCUGGGACGACUGGUCAGG
	168 Antisentido 5'-3'	AGUUAUUCUGGGACGACUGGUCA
	169 Antisentido 5'-3'	AGGAUGAGUUAUUCUGGGACGAC
30	170 Antisentido 5'-3'	UCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGCU
	171 Antisentido 5'-3'	CUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGC
	172 Antisentido 5'-3'	UCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCG
	173 Antisentido 5'-3'	GUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGC
	174 Antisentido 5'-3'	AGUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAG
	175 Antisentido 5'-3'	UAGUCUCCGGAGGGCUCUGGUCA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
176	Antisentido 5'-3'	AUGACCUCCUCCCCAUUCCCUGG
177	Antisentido 5'-3'	UAGCAAAGCUGAUGACCUCCUCC
178	Antisentido 5'-3'	AGUAGCAAAGCUGAUGACCUCCU
179	Antisentido 5'-3'	AGUCUGUGACAGUAGCAAAGCUG
180	Antisentido 5'-3'	AUGGUACAGGUGGUGGGACCGAG
181	Antisentido 5'-3'	CAUGGUACAGGUGGUGGGACCGA
182	Antisentido 5'-3'	GCAUGGUACAGGUGGUGGGACCG
183	Antisentido 5'-3'	GGCAUGGUACAGGUGGUGGGACC
184	Antisentido 5'-3'	GGGCAUGGUACAGGUGGUGGGAC
185	Antisentido 5'-3'	CGGGCAUGGUACAGGUGGUGGGA
186	Antisentido 5'-3'	GCGGGCAUGGUACAGGUGGUGGG
187	Antisentido 5'-3'	GGCGGGCAUGGUACAGGUGGUGG
188	Antisentido 5'-3'	AGGCGGGCAUGGUACAGGUGGUG
189	Antisentido 5'-3'	CAGGCGGGCAUGGUACAGGUGGU
190	Antisentido 5'-3'	AAAGAGUGCCAGGAAGGGUGGGG
191	Antisentido 5'-3'	AGCAAAGAGUGCCAGGAAGGGUG
192	Antisentido 5'-3'	AUCCUCAAGCAAAGAGUGCCAGG
193	Antisentido 5'-3'	AGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCCA
194	Antisentido 5'-3'	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC
195	Antisentido 5'-3'	UCUCACCCCUCAAGCCACUAGAG
196	Antisentido 5'-3'	AGACUUCUCACCCCUCAAGCCAC
197	Antisentido 5'-3'	AGUUUCAGGACACCAGACUUCUC
198	Antisentido 5'-3'	AGUUGCAGUUUCAGGACACCAGA
199	Antisentido 5'-3'	UAGUUGCAGUUUCAGGACACCAG
200	Antisentido 5'-3'	CUUAAGCUCUAGGAAGGGCUGCU
201	Antisentido 5'-3'	AUCUUAAGCUCUAGGAAGGGCUG
202	Antisentido 5'-3'	AUUGGCUCGGAUCUUAAGCUCUA
203	Antisentido 5'-3'	UCCUGGAAGUCUACGUAAUGGUC
204	Antisentido 5'-3'	AUUCAGCUGGUACCCCUCCGGGCU
205	Antisentido 5'-3'	UAAUUCAGCUGGUACCCCUCCGGG
206	Antisentido 5'-3'	UGCAGUAAUUCAGCUGGUACCCC
207	Antisentido 5'-3'	CUGCAGUAAUUCAGCUGGUACCC
208	Antisentido 5'-3'	ACUGCAGUAAUUCAGCUGGUACC
209	Antisentido 5'-3'	CACUGCAGUAAUUCAGCUGGUAC
210	Antisentido 5'-3'	CCACUGCAGUAAUUCAGCUGGUA
211	Antisentido 5'-3'	GCCCACUGCAGUAAUUCAGCUGG
212	Antisentido 5'-3'	UGCCCACUGCAGUAAUUCAGCUG
213	Antisentido 5'-3'	CUGCCCACUGCAGUAAUUCAGCU
214	Antisentido 5'-3'	GGCACUGCCCACUGCAGUAAUUC
215	Antisentido 5'-3'	AUGGAAAGAGGCAGCAAUGCCUG
216	Antisentido 5'-3'	AAUGGAAAGAGGCAGCAAUGCCU
217	Antisentido 5'-3'	AAGACGGCAGAAUGGAAAGAGGC
218	Antisentido 5'-3'	UGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAAG
219	Antisentido 5'-3'	UUGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
220	Antisentido 5'-3'	AAGGAUUGUUGGCUUUGAGGAGG
221	Antisentido 5'-3'	AUGAUCCAGGUAGAGGAGAGAGA
222	Antisentido 5'-3'	UUAUGAUCCAGGUAGAGGAGAGA
223	Antisentido 5'-3'	AUUAUGAUCCAGGUAGAGGAGAG
224	Antisentido 5'-3'	AUUGCCAUAUAUGAUCCAGGUAGA
225	Antisentido 5'-3'	ACAUUGCCAUAUAUGAUCCAGGUA
226	Antisentido 5'-3'	UGACCACAUUGCCAUAUAUGAUCC
227	Antisentido 5'-3'	UUGACCACAUUGCCAUAUAUGAUC
228	Antisentido 5'-3'	CUUGACCACAUUGCCAUAUAUGAU
229	Antisentido 5'-3'	UCUUGACCACAUUGCCAUAUAUGA
230	Antisentido 5'-3'	GUCUUGACCACAUUGCCAUAUAUG
231	Antisentido 5'-3'	CGUCUUGACCACAUUGCCAUAUAU
232	Antisentido 5'-3'	ACAUCCGUCUUGACCACAUUGCC
233	Antisentido 5'-3'	AUAUCUGGCACAUCCGUCUUGAC
234	Antisentido 5'-3'	CUAGCUGCAGCCACAGGCCUCCA
235	Antisentido 5'-3'	GCUAGCUGCAGCCACAGGCCUCC
236	Antisentido 5'-3'	UGCUGCUGCAGCCACAGGCCUC
237	Antisentido 5'-3'	UUGCUGCUGCAGCCACAGGCCU
238	Antisentido 5'-3'	CUUGCUGCUGCAGCCACAGGCC
239	Antisentido 5'-3'	UUGGUCUCUUCACUCCAAAGCCC
240	Antisentido 5'-3'	AGUCAUAUUGCCAGGUGGUUGUU
241	Antisentido 5'-3'	UGAGUCAUAUUGCCAGGUGGUUG
242	Antisentido 5'-3'	AGUGAGUCAUAUUGCCAGGUGGU
243	Antisentido 5'-3'	AGAAAGUGCCCAUUUGGGUCCCA
244	Antisentido 5'-3'	ACAAGAAAGUGCCCAUUUGGGUC
245	Antisentido 5'-3'	AGACAAGAAAGUGCCCAUUUGGG
246	Antisentido 5'-3'	AGUCUCAGACAAGAAAGUGCCCA
247	Antisentido 5'-3'	AGAGUCUCAGACAAGAAAGUGCC
248	Antisentido 5'-3'	UAAGCCAGAGUCUCAGACAAGAA
249	Antisentido 5'-3'	UAAUUUUUCUCUGCCUCCCCUCC
250	Antisentido 5'-3'	GUAAUUUUUCUCUGCCUCCCCUC
251	Antisentido 5'-3'	UUUCUCAUCUUGGGAGAGGCUAA
252	Antisentido 5'-3'	ACUUUCUCAUCUUGGGAGAGGCU
253	Antisentido 5'-3'	AGGACUUUCUCAUCUUGGGAGAG
254	Antisentido 5'-3'	UCUAUCUGCUUCCUCCUCCCCUC
255	Antisentido 5'-3'	AUCUAUCUGCUUCCUCCUCCCCU
256	Antisentido 5'-3'	UUUUCCUGACUCCUGUUUCUGGG
257	Antisentido 5'-3'	GGAACUUCUAGGCUUAGUGCCU
258	Antisentido 5'-3'	AAAUGCUUGUCUCCCAGUGGGUC
259	Antisentido 5'-3'	UAAAUGCUUGUCUCCCAGUGGGU
260	Antisentido 5'-3'	UAUAAAUGCUUGUCUCCCAGUGG
261	Antisentido 5'-3'	AGUAUAAAUGCUUGUCUCCCAGU
262	Antisentido 5'-3'	AAGUAUAAAUGCUUGUCUCCCAG
263	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
264	Antisentido 5'-3'	AUAAGCCAGGCGCGGUGGCUCAC
265	Antisentido 5'-3'	AGUAUAAGCCAGGCGCGGUGGCU
266	Antisentido 5'-3'	AAAGUAUAAGCCAGGCGCGGUGG
267	Antisentido 5'-3'	AGAAAGUAUAAGCCAGGCGCGGU
268	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAGCCAGGCGCGG
269	Antisentido 5'-3'	UAAGAAAGUAUAAGCCAGGCGCG
270	Antisentido 5'-3'	UUAAGAAAGUAUAAGCCAGGCGC
271	Antisentido 5'-3'	AUUAAGAAAGUAUAAGCCAGGCG
272	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
273	Antisentido 5'-3'	UUUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG
274	Antisentido 5'-3'	UUUUUAUUAAGAAAGUAUAAGCC
275	Antisentido 5'-3'	UUUGACUUUGUGGACACCCUGA
276	Antisentido 5'-3'	CUUUGACUUUGUGGACACCCUG
277	Antisentido 5'-3'	AACAUGUUAGUAUUAUUAUGAAA
278	Antisentido 5'-3'	AAAGGCAAAUAACAUGUUAGUAU
279	Antisentido 5'-3'	AGAAUUCAAAAGGCAAAUAACAU
280	Antisentido 5'-3'	AUAAUGAGAAUUCAAAAGGCAAA
281	Antisentido 5'-3'	GAUAAUGAGAAUUCAAAAGGCAA
282	Antisentido 5'-3'	AGAUAAUGAGAAUUCAAAAGGCA
283	Antisentido 5'-3'	AAGAUAAUGAGAAUUCAAAAGGC
284	Antisentido 5'-3'	UUUUAAGAUAAUGAGAAUUCAAA
285	Antisentido 5'-3'	AUUUUAAGAUAAUGAGAAUUCAA
286	Antisentido 5'-3'	AUGUAAUCACAUGUCACACGGCC
287	Antisentido 5'-3'	AUGAUGUAAUCACAUGUCACACG
288	Antisentido 5'-3'	AGAUGAUGUAAUCACAUGUCACA
289	Antisentido 5'-3'	AAGAUGAUGUAAUCACAUGUCAC
290	Antisentido 5'-3'	UUAACAAUGAUGUCAGAAAGAUG
291	Antisentido 5'-3'	AUUAACAAUGAUGUCAGAAAGAU
292	Antisentido 5'-3'	CAUUCCAUAUACAAUGAUGUCAG
293	Antisentido 5'-3'	ACAAGCACACAUUCCAUAUACAA
294	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*gucaAgCACagcuauccau
295	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*cagcUaUCCaucagau
296	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*gcuaUcCAUcagau
297	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*cuauCcAUcagau
298	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*auccAuCAGaugau
299	Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*uccaUcAGAugau
300	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*aucaGaUGAucuau
301	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*acuuUcAGCcuuccu
302	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caauAgAAGacaggugcu
303	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*agugGuGUCugcugacu
304	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*cauuGgCCCccagcau
305	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ccugUgGGGgcuccaa
306	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ggagCuAGCcaagcagca
307	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*gagcUaGCCaagcagcaa

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	308 Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*agcuAgCCAagcagcaaaau
	309 Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*gcuaGcCAAgcagcaaauc
	310 Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*cuagCcAAGcagcaaaucc
	311 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*uagcCaAGCagcaaauccu
	312 Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*gccAaGcAGcaaauccugg
10	313 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*caagCaGCAaauccuggau
	314 Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*accaGuCGUcccagaauaa
	315 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*caguCgUCCcagaauaacu
	316 Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*ucccAgAAUaacucauccu
	317 Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*cugaCcAGAgcccuccggga
15	318 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*ugacCaGAGcccuccggag
	319 Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*gaccAgAGCccuccggaga
	320 Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*accaGaGCCuccgggagac
	321 Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*ccagAgCCCuccgggagacu
	322 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*cagaGcCCUccgggagacua
20	323 Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ggaaUgGGGaggaggucuu
	324 Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*gaggUcAUCagcuuugcua
	325 Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*ggucAuCAGcuuugcuacu
	326 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*uuugCuACUgucacagacu
	327 Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*guccCaCCAccuguaccuau
25	328 Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*uccAcCACcuguaccaug
	329 Sentido 5'-3' (modificado)	g*u*cccaCcACCuguaccaugc
	330 Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*ccacCaCCUguaccaugcc
	331 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*caccAcCUGuaccaugccc
	332 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*accaCcUGUaccaugcccg
30	333 Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*ccacCuGUAccaugcccgc
	334 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*caccUgUACcaugcccgcc
	335 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*accuGuACCaugcccgccu
	336 Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*ccugUaCCAagcccgccug
	337 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*acccUuCCUggcacucuuu
	338 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*cuucCuGGCacucuuugcu
	339 Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*gcacUcUUUgcuugaggau
	340 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*acucUuUGCuugaggau
	341 Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*cucuUuGCUgaggau
	342 Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*agugGcUUGaggggugaga
	343 Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuugAgGGGugagaagucu
	344 Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*agucUgUGuccugaaacu
	345 Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*guguCcUGAaacugcaacu
	346 Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ugucCuGAAacugcaacua
	347 Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*gcccUuCCUagagcuuaag
	348 Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*ccuuCcUAGagcuuaagau
	349 Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*gcuuAaGAUccgagccaau
	350 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*auuaCgUAGacuuccagga
	351 Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*cgagGgGUAccagcugaau

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
352	Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*agggGuACCagcugaauua
353	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*uaccAgCUGaauuacugca
354	Sentido 5'-3' (modificado)	g*u*accaGcUGAauuacugcag
355	Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*ccagCuGAaauacugcagu
356	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*cagcUgAAUuacugcagug
357	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*agcuGaAUUacugcagugg
358	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*cugaAuUACugcagugggc
359	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*ucaaUuACUgcagugggca
360	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*gaauUaCUGcagugggcag
361	Sentido 5'-3' (modificado)	a*u*uacuGcAGUgggcagugcc
362	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cauuGcUGCcucuuccau
363	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*auugCuGCCucuuccauu
364	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*cuuuCcAUUcugccgucuu
365	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*agccUcCUCaaagccaaca
366	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*gccuCcUCAaagccaacaa
367	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*cucaAaGCCaacaauccuu
368	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*ucucCuCUAccuggaucau
369	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*uccuCuACCuggaucauaa
370	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ccucUaCCUggaucauaau
371	Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*ccugGaUCAuaauggcaau
372	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*uggaUcAUAauggcaaugu
373	Sentido 5'-3' (modificado)	a*u*cauaAuGGCaaugugguca
374	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*auaaUgGCAauguggucaaa
375	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*uaauGgCAAauguggucaag
376	Sentido 5'-3' (modificado)	a*u*aaugGcAAUguggucaaga
377	Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*auggCaAUGuggucaagac
378	Sentido 5'-3' (modificado)	a*a*uggcAaUGUggucaagacg
379	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*auguGgUCAagacggaugu
380	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*agacGgAUGugccagauau
381	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*ggccUgUGGcugcagcuag
382	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*gccuGuGGCugcagcuagc
383	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ccugUgGCUgcagcuagca
384	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*cuguGgCUGcagcuagcaa
385	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*ugugGcUGCagcuagcaag
386	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*uuugGaUGUGaagagaccaa
387	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*accaCcUGGcaauaugacu
388	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*caccUgGCAauaugacuca
389	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*ccugGcAAUaugacucacu
390	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*accAaAUGggcacuuucu
391	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*caaaUgGGCacuuucuugu
392	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*aaugGgCACuuucuugucu
393	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cacuUuCUUgucugagacu
394	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*cuuuCuUGUcugagacucu
395	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ugucUgAGAcucuggcuua

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
396	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ggaaGgCAGagaaaaauua
397	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*gaagGcAGAgaaaaauuac
398	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ccucUcCCAagaugagaaa
399	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*ucucCcAAGaugagaaaagu
400	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*cccaAgAUGagaaaguccu
401	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ggagGaGGAagcagauaga
402	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*gaggAgGAAgcagauagau
403	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*gaaaCaGGAguagggaaaa
404	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*acuaAgCCUaagaaguucc
405	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*cacuGgGAGacaagcauuu
406	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*acugGgAGAcaagcauuua
407	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*ugggAgACAagcauuuaua
408	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*ggagAcAAGcauuuauacu
409	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*gagaCaAGCauuuauacuu
410	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caagCaUUUauacuauucuu
411	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*gccacCGCGccuggcuuau
412	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*accgCgCCUggcuuauacu
413	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*cgcgCcUGGcuuauacuuu
414	Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*cgccUgGCUuauacuauuc
415	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*gccuGgCUUauacuauucuu
416	Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*ccugGcUUUauacuauucua
417	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*cuggCuUAUacuauucuaa
418	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*uggcUuAUAcuuucuaau
419	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*gcuuAuACUuucuaauaa
420	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuuaUaCUUucuaauaaaa
421	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uauaCuUUCuaauaaaaaa
422	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ggguGuCCAcaaagucaaa
423	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ggugUcCACAaagucaaaag
424	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*auaaUaAUAcuaacauguu
425	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*uaacAuGUUauuugccuuu
426	Sentido 5'-3' (modificado)	g*u*uauuUgCCUuuugaauucu
427	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*ccuuUuGAUuucucauuau
428	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*cuuuUgAAUucucauuauc
429	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*uuuuGaAUUcucuuauucu
430	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uuugAaUUCucauuauucu
431	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*aaauCuCAUuaucuuaaaa
432	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*auucUcAUUaucuuaaaaau
433	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*guguGaCAUgugauuacau
434	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*ugacAuGUGauuacaucau
435	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*acauGuGAUuacaucaucu
436	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caugUgAAUuacaucaucu
437	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*uuucUgACAucauuguuaa
438	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uucuGaCAUcauuguuaau
439	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caucAuUGUuaaugggaug

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	440 Sentido 5'-3' (modificado)	g*u*uaauGgAAUgugugcuugu
	441 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gggUaGCugugCuUgaccc*u*c
	442 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*cauCuGAuggaUaGcugug*c*u
	443 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aucAuCUgaugGaUagcug*u*g
	444 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*gauCaUCugauGgAuagcu*g*u
	445 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uagAuCAucugAuGgauag*c*u
	446 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*guaGaUCaucuGaUggaua*g*c
	447 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*aaaGuAGaucaUcUgaugg*a*u
	448 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*ucaGgAAGgcuGaAaguag*a*u
	449 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ccaCcUGucuuCuAuuguc*u*g
10	450 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ugaCaGCagacAcCacugc*c*a
	451 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*auuGcUGggggCcAaugag*g*g
	452 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uuuGgAGccccCaCaggag*g*g
	453 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gcuGcUUGgcuAgCuccag*c*a
	454 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*ugcUgCUuggcUaGcucca*g*c
	455 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uugCuGCUuggCuAgcucc*a*g
	456 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*A*uuuGcUGcuugGcUagcuc*c*a
	457 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*auuUgCUgcuuGgCuagcu*c*c
	458 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*gauUuGCugcuUgGcuagc*u*c
	459 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*C*aggAuUUGcugCuUggcu*a*g*c
15	460 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ccaGgAUuugcUgCuuggc*u*a
	461 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*auuCuGGgacgAcUgguca*g*g
	462 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uuaUuCUgggaCgAcuggu*c*a
	463 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*gauGaGUuauuCuGggacg*a*c
	464 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*cggAgGGcucuGgUcagcg*c*u
	465 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*ccgGaGGgcucUgGucagc*g*c
	466 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*uccGgAGggcuCuGgucag*c*g
	467 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*U*cucCgGAgggcUcUgguca*g*c
	468 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucuCcGGagggCuCugguc*a*g
	469 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*gucUcCGgaggGcUcuggu*c*a
20	470 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gacCuCCucccCaUuccu*g*g
	471 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*gcaAaGCugauGaCcuccu*c*c
	472 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uagCaAAgcugAuGaccuc*c*u
	473 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucuGuGAcaguAgCaaagc*u*g
	474 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gggUcAGguggUgGgaccg*a*g
	475 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*uggUaCaggugGuGggacc*g*a
	476 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*C*augGuACagguGgUgggac*c*g
	477 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*cauGgUAcaggUgGuggga*c*c
	478 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*gcaUgGUacagGuGguggg*a*c
	479 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*G*ggcAuGGuacaGgUggugg*g*a
30	480 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*C*gggCaUGguacAgGuggug*g*g
	481 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*cggGcAUgguaCaGguggu*g*g
	482 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*gcgGgCAugguAcAggugg*u*g
	483 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*ggcGgGCauggUaCaggug*g*u

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	484 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*agaGuGCcaggAaGggugg*g*g
	485 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*caaAgAGugccAgGaaggg*u*g
	486 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ccuCaAGcaaaGaGugcca*g*g
	487 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aucCuCAagcaAaGagugc*c*a
	488 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gauCcUCAagcAaAgagug*c*c
	489 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*ucaCcCCucaaGcCacuag*a*g
	490 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*acuUcUCacccCuCaagcc*a*c
	491 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uuuCaGGacacCaGacuuc*u*c
	492 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uugCaGUuuaGgAcacca*g*a
	493 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*guuGcAGuuucAgGacacc*a*g
10	494 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*uaaGcUCuaggAaGggcug*c*u
	495 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*cuuAaGCucuaGgAagggc*u*g
	496 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uugCuCGgaucUuAagcuc*u*a
	497 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*cugGaAGucuaCgUaaugg*u*c
	498 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ucaGcUGguacCcCucggg*c*u
	499 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*auuCaGCugguAcCccucg*g*g
	500 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*cagUaAUucagCuGguacc*c*c
15	501 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*gcaGuAAuuaGcUggua*c*c
	502 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*ugcAgUAauucAgCuggua*c*c
	503 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*cugCaGUaaauCaGcuggu*a*c
	504 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*C*acuGcAGuaauUcAgcugg*u*a
	505 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*C*ccaCuGCaguaAuUcagcu*g*g
	506 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*cccAcUGcaguAaUucagc*u*g
	507 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*gccCaCUGCagUaAuucag*c*u
20	508 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*cacUgCCcacuGcAguaau*u*c
	509 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ggaAaGAggcaGcAaugcc*u*g
	510 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*uugAaAGaggcAgCaugc*c*u
	511 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gacGgCAgaauGgAaagag*g*c
	512 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*uugGcUUugagGaGgcuga*a*g
	513 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*guuGgCUuugaGgAggcug*a*a
	514 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*ggaUuGUuggcUuUgagga*g*g
25	515 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gauCcAGguagAgGagaga*g*a
	516 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*augAuCCagguAgAggaga*g*a
	517 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uauGaUCcaggUaGaggag*a*g
	518 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ugcCaUUaugaUcCaggua*g*a
	519 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*auuGcCAuuauGaUccagg*u*a
	520 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*accAcAUugccAuUaugau*c*c
	521 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gacCaCAuugcCaUuauga*u*c
30	522 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*ugaCcACauugCcAuuaug*a*u
	523 Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*uugAcCAcauuGcCauuau*g*a
	524 Antisentido 5'-3' (modificado)	g*U*cuuGaCCacauUgCcauuu*u*g
	525 Antisentido 5'-3' (modificado)	c*G*ucuUgACcacaUuGccauu*a*u
	526 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aucCgUCuugaCcAcauug*c*c
	527 Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*aucUgGCacauCcGucuug*a*c

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*agcUgCAgccaCaGgccuc*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*C*uagCuGCagccAcAggccu*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*cuaGcUGcagcCaCaggcc*u*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gcuAgCUgcagCcAcaggc*c*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*ugcUaGCugcaGcCacagg*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gggCuCUucacUcCaaagc*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucaUaUUgccGgUggug*u*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*aguCaUAuugcCaGguggu*u*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ugaGuCAuauGcCaggug*g*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aaaGuGCccauUuGggucc*c*a
10	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aagAaAGugccCaUuuggg*u*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*acaAgAAagugCcCauuug*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucuCaGACAagAaAgugcc*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aguCuCAGacaAgAaagug*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*agcCaGAgucuCaGacaag*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*auuUuUCucugCcUuccu*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*U*aaUuUUcucuGcCuuccc*u*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*ucuCaUCuuggGaGaggcu*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*uuuCuCAucuuGgGagagg*c*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*gacUuUCucauCuUgggag*a*g
15	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*uauCuGCUuccUcCuccc*u*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*cuaUcUGcuucCuCuccc*c*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uucCuGAcuccUgUuucug*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*aacUuCUuaggCuUagugc*c*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*augCuUGucucCcAguggg*u*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*aaUgCUUgucuCcCagugg*g*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*uaaAuGCuuguCuCccagu*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uauAaAUgcuuGuCucca*g*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*guaUaAAugcuUgUcuccc*a*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gaaAgUAuaaaUgCuuguc*u*c
20	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*aagCcAGgcgGgUgguc*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uauAaGCcaggCgCggugg*c*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*aguAuAAgccaGgGcggu*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aaaGuAUaagcCaGgcggg*g*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gaaAgUAuaagCcAggcgc*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*agaAaGUauaaGcCaggcg*c*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*aagAaAGuaaAgCaggc*g*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uaaGaAAguauAaGccagg*c*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uauUaAGaaagUaUaagcc*a*g
25	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uuuAuUAagaaAgUauaag*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*ugaCuUUguggAcAccccu*g*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*uugAcUUugugGaCaccu*c*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*cauGuUAgauUaUuauga*a*a
30	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	
	Antisentido 5'-3' (modificado)	

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*aggCaAAuaacAuGuuagu*a*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aauUcAAaaggCaAuaac*a*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*aauGaGAauucAaAaggca*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*A*uuaUgAGaauuCaAaaggc*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*auaAuGAgauUcAaaagg*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gauAaUGagaaUuCaaaag*g*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uuaAgAUaaugAgAauuca*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uuuAaGAuaauGaGauuc*a*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*guaAuCAcaugUcAcacgg*c*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gauGuAAucacAuGucaca*c*g
10	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*augAuGUaaucAcAuguca*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gauGaUGuaauCaCauguc*a*c
	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*aacAaUGauguCaGaaaga*u*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uuaCaAUgaugUcAgaaag*a*u
	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*uucCaUUaacaAuGauguc*a*g
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aagCaCAcauuCcAuaa*c*a
	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aagCaCAcauuCcAuaa*c*a
588	>NM_031479.5 Subunidad beta E de la inhibina (INHBE) de Homo sapiens, ARNm	AGTAGCCAGACATGAGCTGTGAGGGTCAA GCACAGCTATCCATCAGATGATCTACTTTC AGCCTTTCCTGAGTCCCAGACAATAGAAGA CAGGTGGCTGTACCCTTGGCCAAGGGTAG GTGTGGCAGTGGTGTCTGCTGTCACTGTGC CCTCATTGGCCCCCAGCAATCAGACTCAAC AGACGGAGCAACTGCCATCCGAGGCTCCT GAACCAGGGCCATTACACAGGAGCATGCG GCTCCCTGATGTCCAGCTCTGGCTGGTGCT GCTGTGGGCACTGGTGCGAGCACAGGGGA CAGGGTCTGTGTGTCCCTCCTGTGGGGGCT CCAAACTGGCACCCCAAGCAGAACGAGCT CTGGTGCTGGAGCTAGCCAAGCAGCAAAT CCTGGATGGGTTGCACCTGACCAGTCGTCC CAGAATAACTCATCCTCCACCCAGGCAG CGCTGACCAGAGCCCTCCGGAGACTACAG CCAGGGAGTGTGGCTCCAGGGAATGGGGA GGAGGTCATCAGCTTTGCTACTGTCACAGA CTCCACTTCAGCCTACAGCTCCCTGCTCAC TTTTCACCTGTCCACTCCTCGGTCCCACCA CCTGTACCATGCCCCGCTGTGGCTGCACGT GCTCCCCACCCTTCTGGCACTCTTTGCTT GAGGATCTTCCGATGGGGACCAAGGAGGA GGCGCCAAGGGTCCCGCACTCTCCTGGCTG AGCACCACATCACCAACCTGGGCTGGCAT ACCTTAACCTCTGCCCTCTAGTGGCTTGAGG GGTGAGAAGTCTGGTGTCTGAACTGCA ACTAGACTGCAGACCCCTAGAAGGCAACA GCACAGTTACTGGACAACCGAGGCGGCTC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5		TTGGACACAGCAGGACACCAGCAGCCCTT CCTAGAGCTTAAGATCCGAGCCAATGAGC CTGGAGCAGGCCGGGCCAGGAGGAGGACC CCCACCTGTGAGCCTGCGACCCCCTTATGT TGCAGGCGAGACCATTACGTAGACTTCCA GGAAGTGGGATGGCGGGACTGGATACTGC AGCCCGAGGGGTACCAGCTGAATTACTGC AGTGGGCAGTGCCCTCCCCACCTGGCTGGC AGCCCAGGCATTGCTGCCTCTTTCCATTCT GCCGTCTTCAGCCTCCTCAAAGCCAACAAT CCTTGGCCTGCCAGTACCTCCTGTTGTGTC 10 CCTACTGCCCCGAAGGCCCTCTCTCTCCTC TACCTGGATCATAATGGCAATGTGGTCAA GACGGATGTGCCAGATATGGTGGTGGAGG CCTGTGGCTGCAGCTAGCAAGAGGACCTG GGGCTTTGGAGTGAAGAGACCAAGATGAA GTTTCCCAGGCACAGGGCATCTGTGACTGG AGGCATCAGATTCCTGATCCACACCCCAAC 15 CCAACAACCACCTGGCAATATGACTCACTT GACCCCTATGGGACCCAAATGGGCACTTTC TTGTCTGAGACTCTGGCTTATTCCAGGTTG GCTGATGTGTTGGGAGATGGGTAAAGCGT TTCTTCTAAAGGGGTCTACCCAGAAAGCAT GATTTCCCTGCCCTAAGTCCTGTGAGAAGAT GTCAGGGACTAGGGAGGGAGGGAGGGAA 20 GGCAGAGAAAAATTACTTAGCCTCTCCCA AGATGAGAAAGTCCTCAAGTGAGGGGAGG AGGAAGCAGATAGATGGTCCAGCAGGCTT GAAGCAGGGTAAGCAGGCTGGCCCAGGGT AAGGGCTGTTGAGGTACCTTAAGGGAAGG TCAAGAGGGAGATGGGCAAGGCGCTGAGG GAGGATGCTTAGGGGACCCCAGAAACAG GAGTCAGGAAAATGAGGCACTAAGCCTAA 25 GAAGTTCCCTGGTTTTTTCCCAGGGGACAGG ACCCACTGGGAGACAAGCATTTATACTTTC TTTCTTCTTTTTTATTTTTTTGAGATCGAGT CTCGCTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTG ACACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCGTC TCCTGGGTTCAGTGATTCTTCTGCCTCAG CCTCCCGAGCAGCTGGGATTACAGGCGCC CACTAATTTTTGTATTCTTAGTAGAAACGA 30 GGTTTCAACATGTTGGCCAGGATGGTCTCA ATCTCTTGACCTCTTGATCCACCCGACTTG GCCTCCCGAAGTGATGAGATTATAGGCGT GAGCCACCGCGCCTGGCTTATACTTTCTTA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
5		ATAAAAAGGAGAAAGAAAATCAACAAAT GTGAGTCATAAAGAAGGGTTAGGGTGATG GTCCAGAGCAACAGTTCTTCAAGTGACTC TGTAGGCTTCTGGGAGGTCCCTTTTCAGGG GTGTCCACAAAGTCAAAGCTATTTTCATAA TAATACTAACATGTTATTTGCCTTTTGAAT TCTCATTATCTTAAAATTGTATTGTGGAGT TTTCCAGAGGCCGTGTGACATGTGATTACA TCATCTTTCTGACATCATTGTTAATGGAAT GTGTGCTTGTA
10	589 Sentido 5'-3'	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU
	590 Sentido 5'-3'	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU
	591 Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUCUU
	592 Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUCUU
	593 Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUCUUAUAA
	594 Sentido 5'-3'	TGGCUUAUACUUCUUAUAAU
	595 Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUCUUU
	596 Sentido 5'-3'	UGAAGAGACCAAGAUGAAGUU
15	597 Sentido 5'-3'	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCC
	598 Antisentido 5'-3'	AAGAUECCUCAAGCAAAGAGUGCC
	599 Antisentido 5'-3'	AAGAUECCUCAAGCAAAGAGUGCC
	600 Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
	601 Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
	602 Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
	603 Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
20	604 Antisentido 5'-3'	UAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU
	605 Antisentido 5'-3'	UACUUCAUCUUGGUCUCUUCACU
	606 Antisentido 5'-3'	UGAAACUUCAUCUUGGUCUCUUC
	607 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*ucuUuGCUuGaggauuu
	608 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cu(tmU)
	609 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*aagCaUUUaUacuuuuu
	610 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*aagCaUUUaUacuuuuu(tmU)
25	611 Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa
	612 Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*g*g*cuuAuACUuUcuua(utA)uaa*u*(tmU)
	613 Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*aagcaUUUaUacuuuuuu
	614 Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*aagagaCCAagaugaagu
	615 Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*agaccaAGAagaaguucc
	616 Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c
	617 Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c
	618 Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c
30	619 Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c
	620 Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g
	621 Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g
	622 Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*A*aGaAaGuauaaAuGcuugucu

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
623	Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*A*cUuCaUcuuggUcUcuucacu
624	Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*G*aAaCuUcaucuuggucucuuc
625	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*c*ucuUuGCUuGaggaucuu*u*u
626	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cuu*u*(tmU)
627	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*c*aagCaUUUaUacuuucuu*u*u
628	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*c*aagCaUUUaUacuu(tmU)cuu*u*(tmU)
629	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*g*g*c*cuuAuACUuUcuuaauaa*u*u
630	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*c*cuuAuACUuUcuuaauaa
631	Sentido 5'-3' (modificado)	C*u*gucaCaGACuccacuuc(L96)
632	Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c
633	Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gAuCcUcaagcAaAgagug*c*c
634	Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c
635	Antisentido 5'-3'(modificado)	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c
636	Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*U*aUuAaGaaaguAuAagcca*g*g
637	Antisentido 5'-3'(modificado)	vu*U*aUuAaGaaaguAuAag(tmC)ca*g*g
638	Antisentido 5'-3'(modificado)	A*U*gadAg(Tgn)ggagucUgUgacag*u*a
639	Sentido 5'-3'	TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUUU
640	Sentido 5'-3'	TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUUU
641	Sentido 5'-3'	TACAAGCAUUUAUACUUUCUUUU
642	Sentido 5'-3'	TACAAGCAUUUAUACUUUCUUUU
643	Sentido 5'-3'	TGGCUUAUACUUUCUUAUAAUU
644	Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUUCUUAUAA
645	Sentido 5'-3'	CUGUCACAGACUCCACUUCAU
646	Antisentido 5'-3'	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC
647	Antisentido 5'-3'	AAGAUCUCAAGCAAAGAGUGCC
648	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
649	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
650	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
651	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
652	Antisentido 5'-3'	AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA
653	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*g*cuuAuACUuucuaauaa
654	Sentido 5'-3' (modificado)	u*u*ggagugAAGagaccaagau
655	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*uuuccaUUCugccgucuuc
656	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*agacaaGCAuuuauacuuu
657	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*gacaagCAUuuauacuuc
658	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*agaccaAGAugaaguucc
659	Sentido 5'-3' (modificado)	a*a*gaaguCCcugguuuuucc
660	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*aauAaGAaaguAuAagcca*g*g
661	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*U*cUuGgUcucuCaCuccaag
662	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aGaCgGcagaaUgGaaagagg
663	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aGuAuAaaugcUuGucuccca
664	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aAgUaUaaugCuUgucuccc
665	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*G*aAaCuUcaucuuggucucuuc
666	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*G*aAaAaCcagggAaCuucuuag

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
667	Sentido 5'-3'	UGGCUUAUACUUUCUAAUAA
668	Sentido 5'-3'	UUGGAGUGAAGAGACCAAGAU
670	Sentido 5'-3'	UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUC
671	Sentido 5'-3'	GGAGACAAGCAUUUAUACUUU
672	Sentido 5'-3'	GAGACAAGCAUUUAUACUUUC
673	Sentido 5'-3'	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCC
674	Sentido 5'-3'	AAGAAGUUCCCUGGUUUUCC
675	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
676	Antisentido 5'-3'	UUCUUGGUCUCUUCACUCCAAAG
677	Antisentido 5'-3'	UAAGACGGCAGAAUGGAAAGAGG
678	Antisentido 5'-3'	UAAGUAUAAAUGCUUGUCUCCCA
679	Antisentido 5'-3'	UAAAGUAUAAAUGCUUGUCUCCC
680	Antisentido 5'-3'	UGAAACUUCAUCUUGGUCUCUUC
681	Antisentido 5'-3'	UGAAAAACCAGGGAACUUCUAG

Incorporación por referencia

La descripción completa de cada uno de los documentos científicos y patentes mencionados en la presente descripción se incorpora como referencia para todos los propósitos.

Equivalentes

La descripción puede incorporarse en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las modalidades anteriores deben considerarse ilustrativas en lugar de limitantes de la descripción descrita en la presente descripción. El alcance de la descripción se indica mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de mediante la descripción anterior, y todos los cambios que se encuentren dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones pretenden ser incluidos en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de angiotensinógeno (INHBE), en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde:

- 5 (a) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 598, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 589;
- (b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 599, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al
10 menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 590;
- (c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 600, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 591;
- (d) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a
15 la secuencia de SEQ ID NO: 601, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 592;
- (e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 602, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 593;
- (f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a
20 la secuencia de SEQ ID NO: 603, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 594;
- (g) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 604, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al
25 menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 595;
- (h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 605, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 596; o
- (i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a
30 la secuencia de SEQ ID NO: 606, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 597.

2. Un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de INHBE, en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde:

- 5 (a) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 616, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 607;
- (b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 617, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 608;
- 10 (c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 618, y la hebra sentido una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 609;
- (d) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 619, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 610;
- 15 (e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 620, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 611;
- (f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 621, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 612;
- 20 (g) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 622, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 613;
- 25 (h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 623, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 614; o
- (i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 624, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 615.
- 30

3. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el INHBE es INHBE humano.
4. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el INHBE es INHBE humano que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 588 (NM_031479.5).
5. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra sentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a la secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.
6. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra sentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.
7. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende:
- (a) 20 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615;
- (b) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615;;

(c) 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615; y/o

(d) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594 o SEQ ID NO: 612.

8. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra antisentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624.

9. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra antisentido comprende:

(a) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624;

(b) 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624; y/o

(c) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.

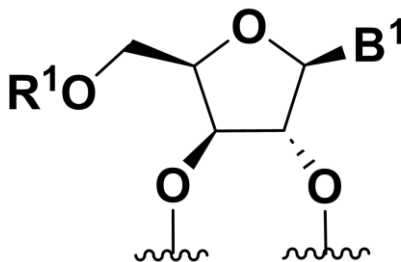
10. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615, y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.
11. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.
12. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.
13. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589.

14. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 599 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 590.
- 5 15. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 600 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 591.
- 10 16. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 601 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 592.
- 15 17. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 602 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 593.
- 20 18. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 603 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594.
- 25 19. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 604 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 595.
- 30 20. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 605 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 596.
21. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 606 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 597.

22. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 616 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 607.
- 5 23. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 617 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 608.
- 10 24. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 618 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 609.
- 15 25. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 619 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 610.
- 20 26. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 620 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 611.
- 25 27. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 621 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 612.
28. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 622 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 613.
- 30 29. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 623 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 614.

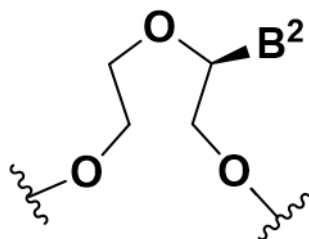
30. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 624 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 615.

31. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 30, en donde al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'), un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro, un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

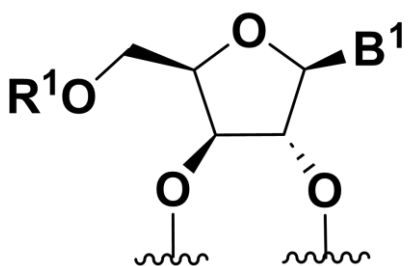
cada uno de B¹ y B² es una nucleobase; y

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado.

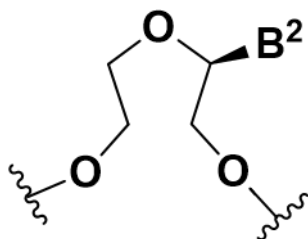
32. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la hebra antisentido tiene un saliente de nucleótidos en el extremo 3' en comparación con la hebra sentido.
- 5 33. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el saliente de nucleótidos del extremo 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos en comparación con la hebra sentido.
34. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementarias.
- 10 35. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 80 % complementarias.
36. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden al menos uno, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro
15 nucleótidos desapareados.
37. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a un ARNm objetivo correspondiente a un
20 fragmento de ARNm de INHBE.
38. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde la hebra antisentido del ARNdh comprende al menos 80 % de complementariedad con el fragmento del ARNm de INHBE.
25
39. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la hebra antisentido del ARNdh comprende uno, dos, tres o cuatro errores de apareamiento con el fragmento del ARNm de INHBE.
- 30 40. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado.

41. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro; un nucleótido abásico invertido, un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA); una inosina, un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5'-5'), un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

cada uno de B¹ y B² es una nucleobase; y

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado, y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II).

42. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde cada uno de B¹ y B² se selecciona independientemente del grupo que consiste en adenina, uracilo, timina, citosina, guanina y análogos modificados de estos.
- 5 43. El ARNdh de acuerdo con las reivindicaciones 41 o 42, en donde cada uno de B¹ y B² se selecciona independientemente de adenina, uracilo, citosina y análogos modificados de estos.
44. El ARNdh de cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 10 45. El ARNdh de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde R¹ es -CH₃.
46. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B¹ es uracilo.
47. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-46, en donde R¹ es -CH₃ y B¹ es uracilo.
- 15 48. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B² es adenina.
49. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B² es uracilo.
- 20 50. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 5'-5'.
- 25 51. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 3'-3'.
- 30 52. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' y un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3'; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5' es una desoxitimidina con enlace 5'-5' y el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3' es una desoxitimidina con enlace 3'-3'.

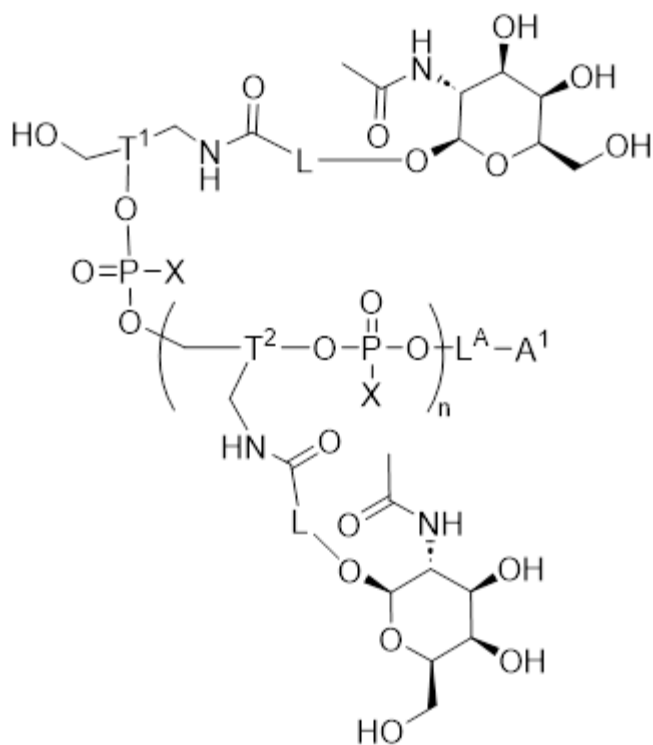
53. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41-47, en donde la hebra sentida comprende un nucleótido que comprende el componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I) en el extremo 3'; opcionalmente en donde R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo.
- 5 54. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de: nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un 5'-fosfato o mimético de fosfato, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un 2'-MOE (metoxietil)nucleótido, y/o un nucleótido 2'-arabino fluoro (2'-araF).
- 10 55. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la hebra antisentido comprende un mimético de fosfato en el extremo 5'; opcionalmente en donde el mimético de fosfato es un 5'-E-vinil-fosfonato o un 4'-O-fosfonato.
- 15 56. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de: un nucleótido con modificación 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido con modificación 2'-amino, un nucleótido con modificación 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato y/o nucleótido que comprende una base no natural.
- 20 57. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace internucleosídico seleccionado del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquileo fosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforomorfolidato, un enlace fosforopiperazidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato.
- 25 58. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace modificado nucleotídico.
- 30 59. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde todos los enlaces nucleotídicos en la hebra antisentido son enlaces modificados.

60. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace fosforotioato (PS).
- 5 61. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-60, que comprende además un ligando o resto de direccionamiento.
62. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 5', extremo 3' o ambos extremos del ARNdh.
- 10 63. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 3' de la hebra sentido del ARNdh.
64. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 5' de la hebra sentido del ARNdh.
- 15 65. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 o 64, en donde el ligando o resto de direccionamiento es al menos una N-acetil-galactosamina (GalNAc).
66. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, en donde el ligando o resto de direccionamiento se representa se representa por la Fórmula (I):

20

25

30



Fórmula (I)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A¹ es el punto de unión al ARNdh;

cada caso de T¹ y T² se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros y alquileo;

cada caso de X se selecciona del grupo que consiste en -OH y -SH; y

cada caso de L es un enlazador;

L^A está ausente o es un enlazador; y

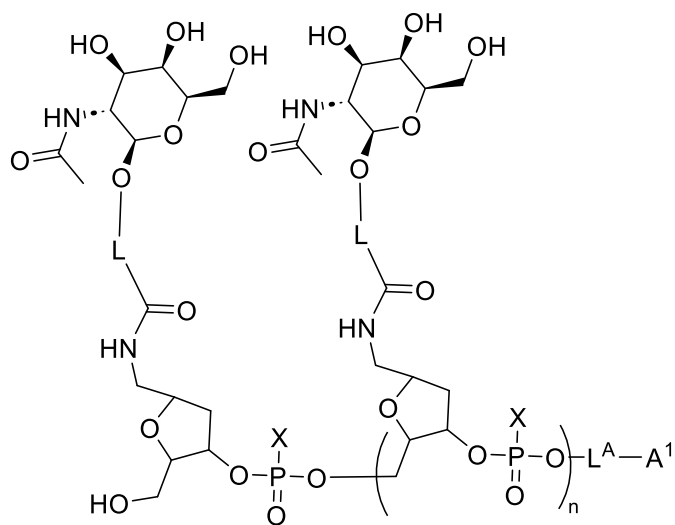
n es un número entero de 1 a 6.

67. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, en donde cada caso de T¹ y T² se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros que tiene al menos un oxígeno de anillo y alquileo C₁₋₆.

68. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 67, en donde el compuesto se representa mediante la Fórmula (I-A):

5

10



Fórmula (I-A)

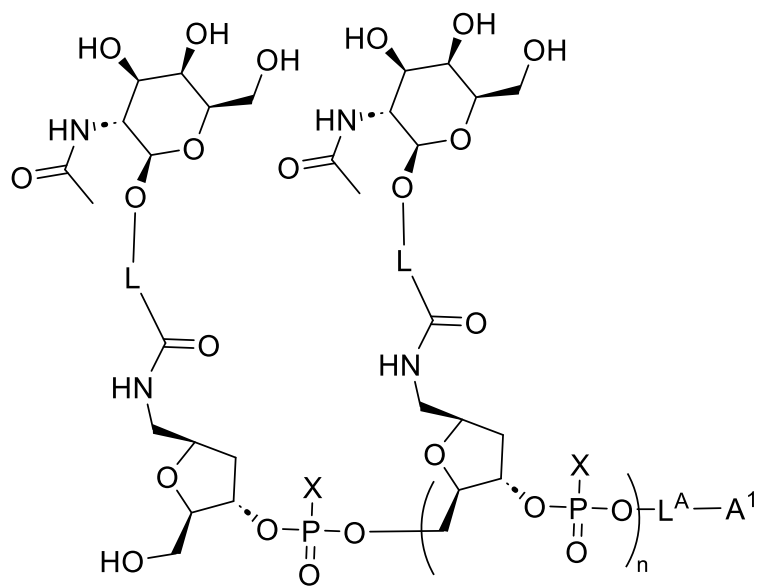
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

69. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a, en donde el compuesto se representa por la Fórmula (I-A-I):

20

25

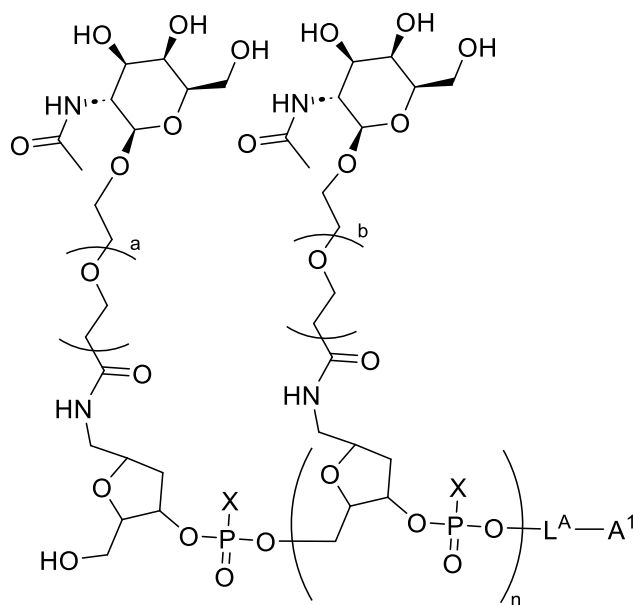


Fórmula (I-A-I)

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

70. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 56, en donde el compuesto se representa mediante la Fórmula (I-A-II):



Fórmula (I-A-II)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada caso de a y b es un número entero de 1 - 20.

71. El ARNd_h de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 70, en donde el ligando o resto de direccionamiento es tri-GalNAc₆.

72. El ARNd_h de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, en donde el ligando o resto de direccionamiento es L₉₆.

73. Una célula que comprende el ARNd_h de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72.

74. Un vector que codifica al menos una hebra no modificada del ARNd_h de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72, opcionalmente ambas hebras.

75. Una célula que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 74.

76. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de INHBE que comprende el ARNd_h de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72 y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una de sus combinaciones

77. Un método para inhibir la expresión de INHBE en una célula, el método comprende:

(a) poner en contacto la célula con el ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76; y

5 (b) mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen de INHBE, de esta manera se inhibe la expresión del gen de INHBE en la célula, opcionalmente en donde el método es *in vivo*.

78. El método de la reivindicación 77, en donde la expresión de INHBE se inhibe en al menos 30 % con relación a un control.

10

79. Un método para tratar un trastorno mediado por o asociado con INHBE que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76.

15

80. El método de la reivindicación 79, en donde el trastorno es un trastorno cardiovascular.

81. El método de la reivindicación 79, en donde el trastorno es una enfermedad cardiovascular.

20

25

30

RESUMEN

La descripción se refiere a ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) dirigido a un gen de INHBE, y métodos de uso del ARNdh para inhibir la expresión de INHBE.

5

10

15

20

25

30

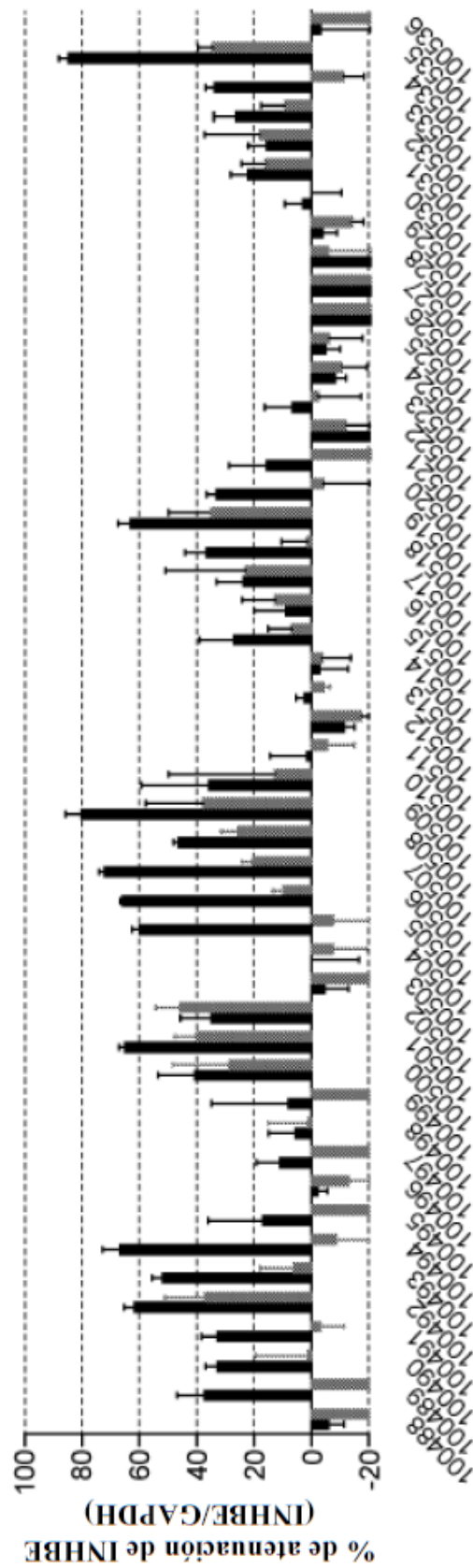


Figura 1A

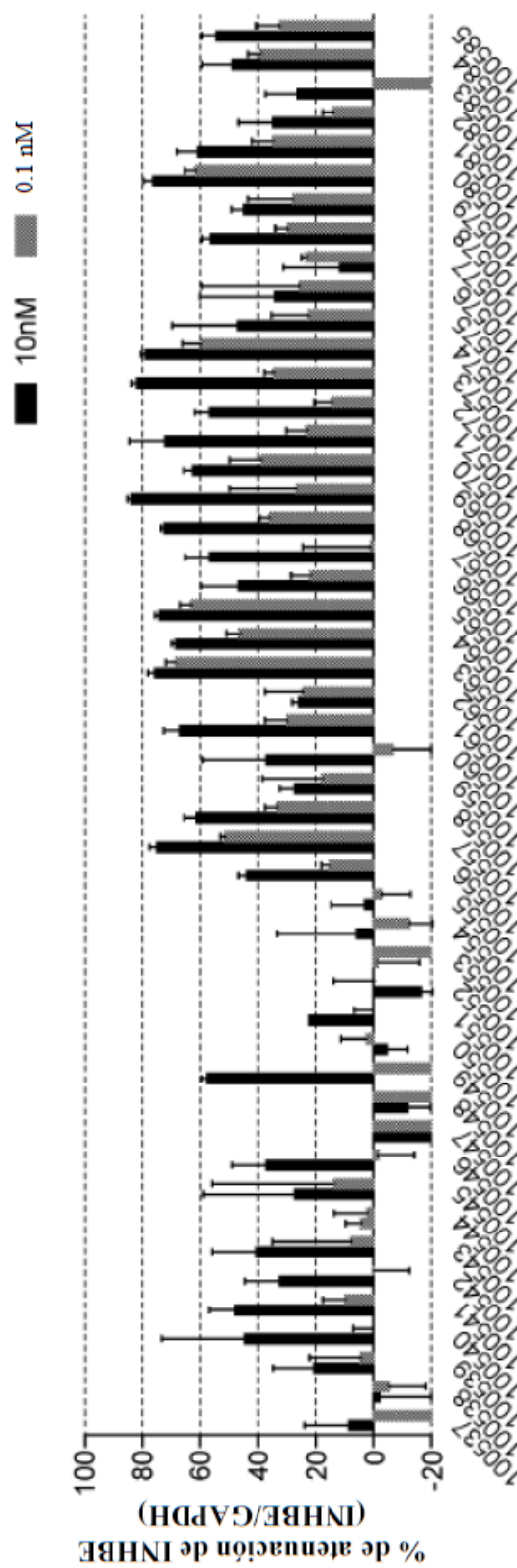


Figura 1B

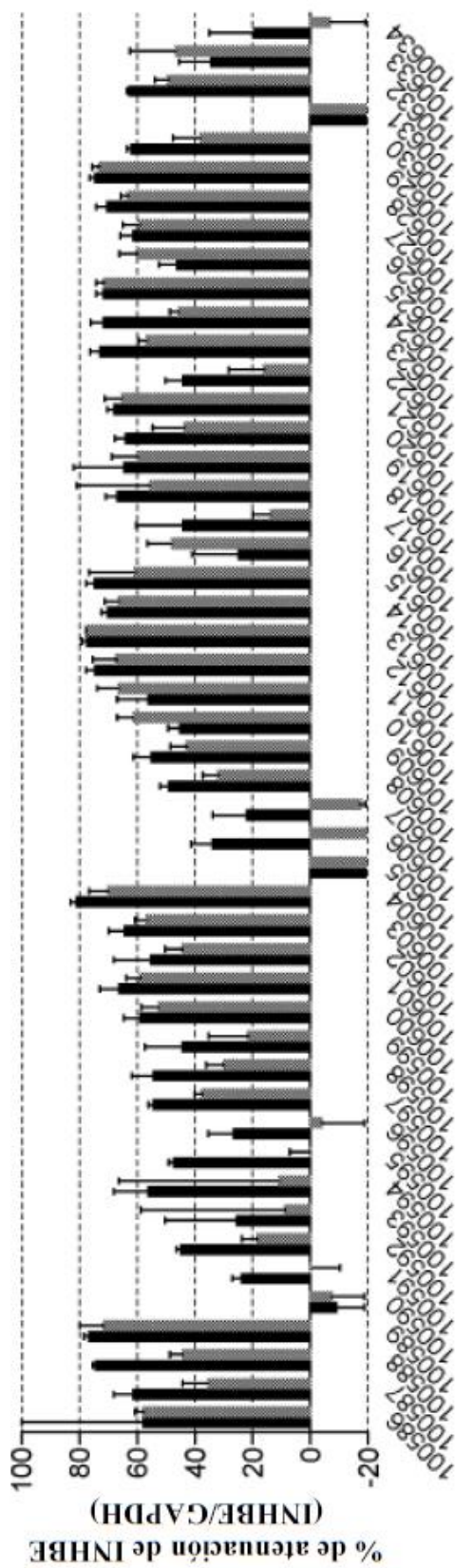


Figura 1C

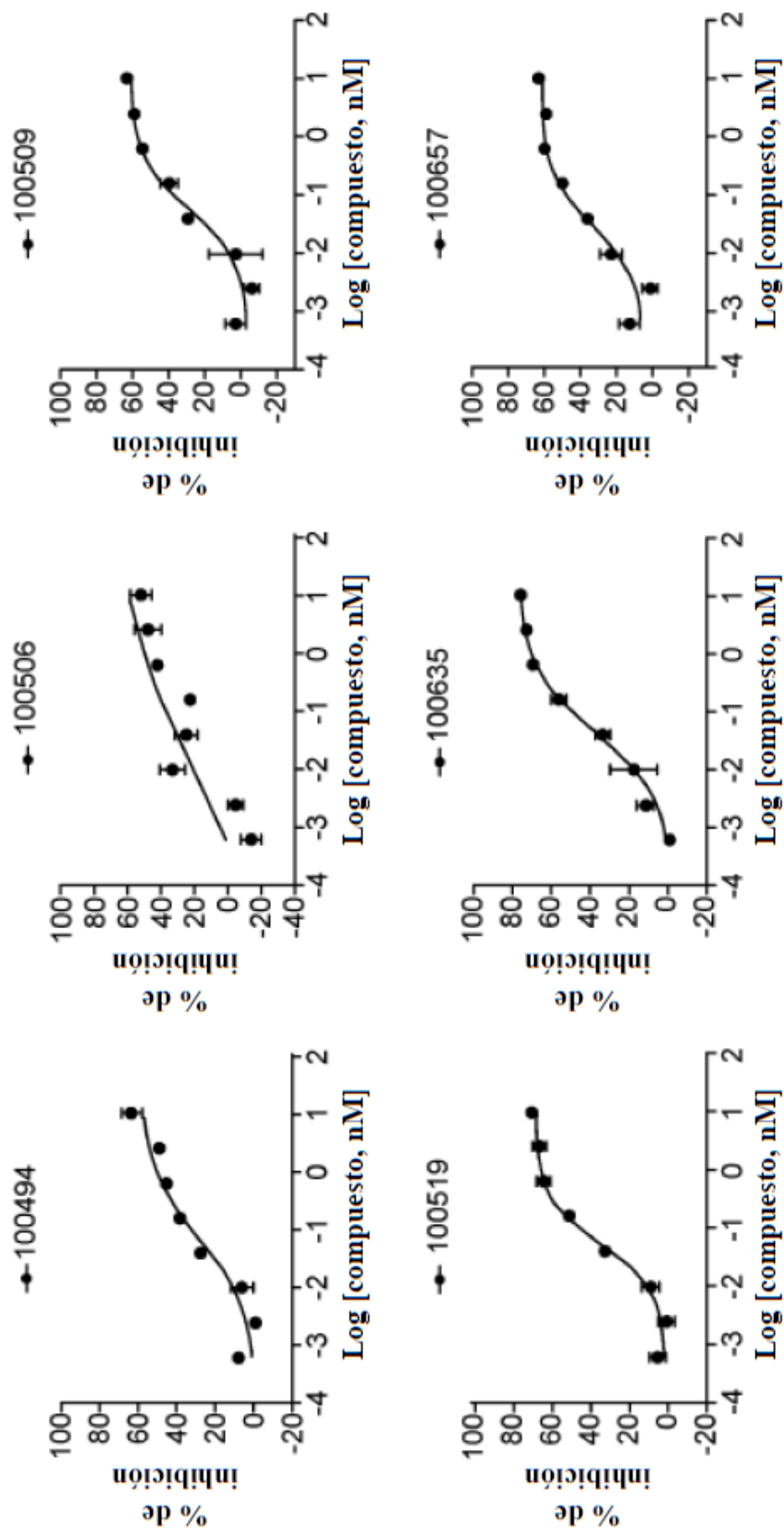


Figura 2

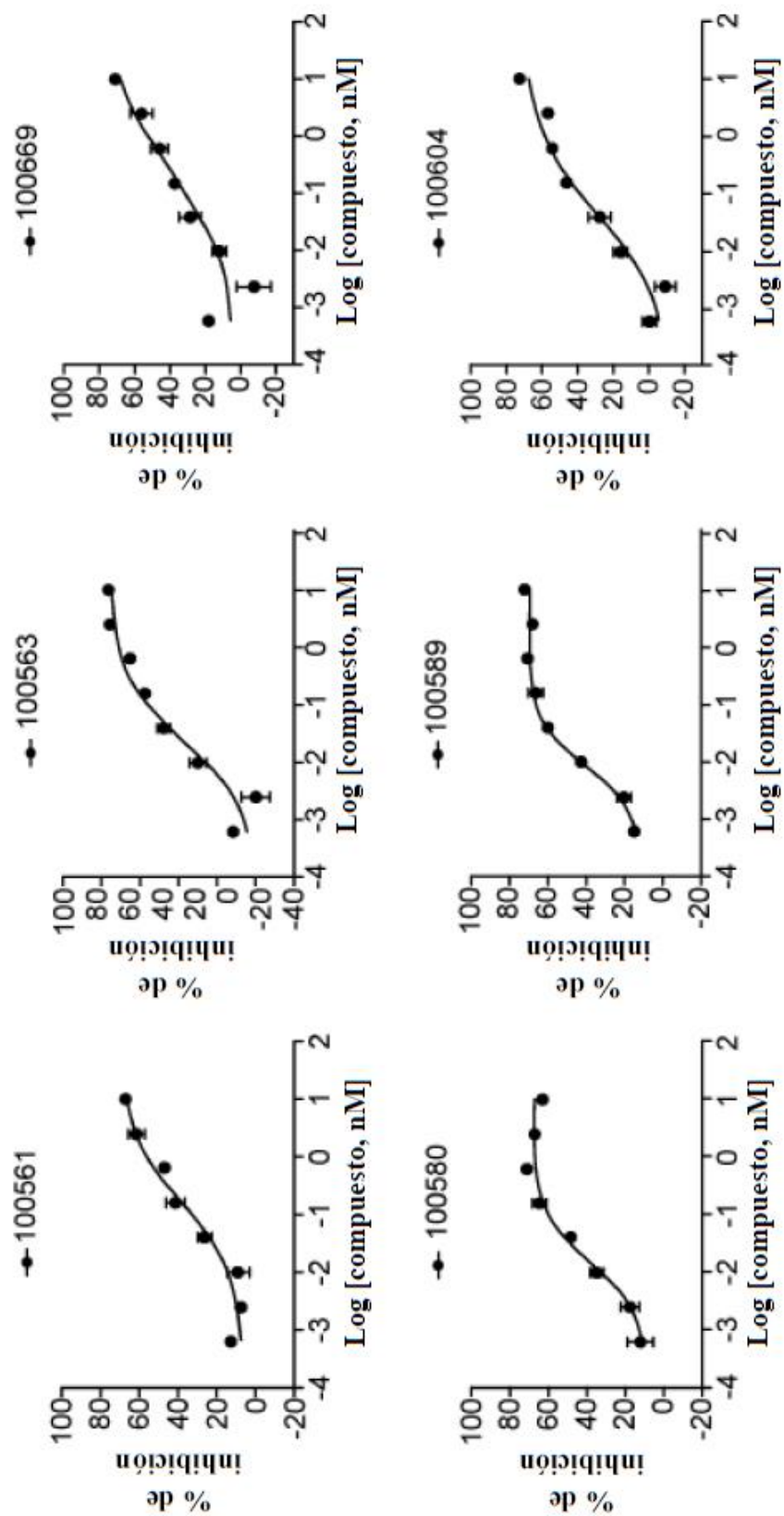


Figura 2 (Cont. 1)

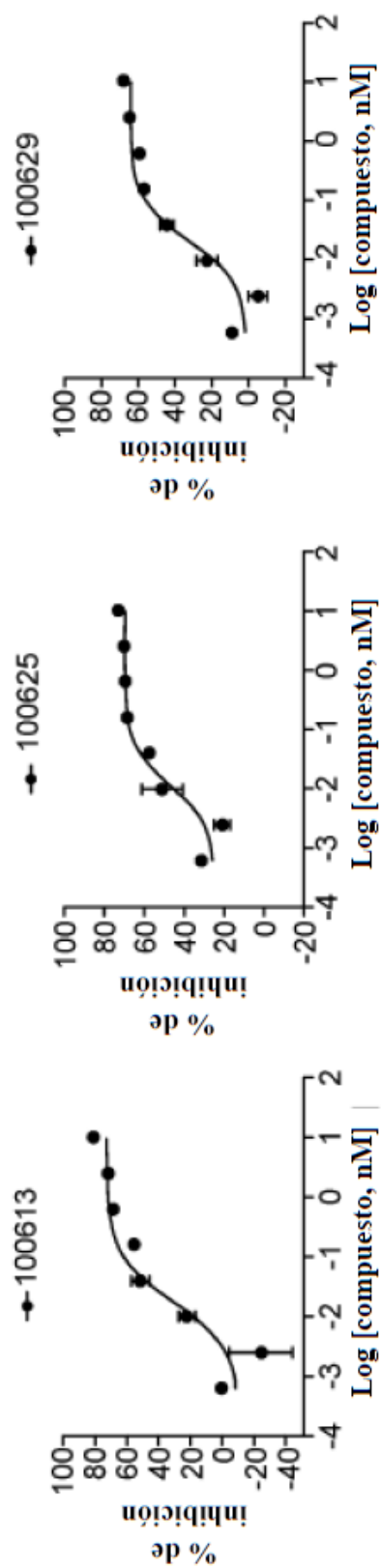


Figura 2 (Cont. 2)

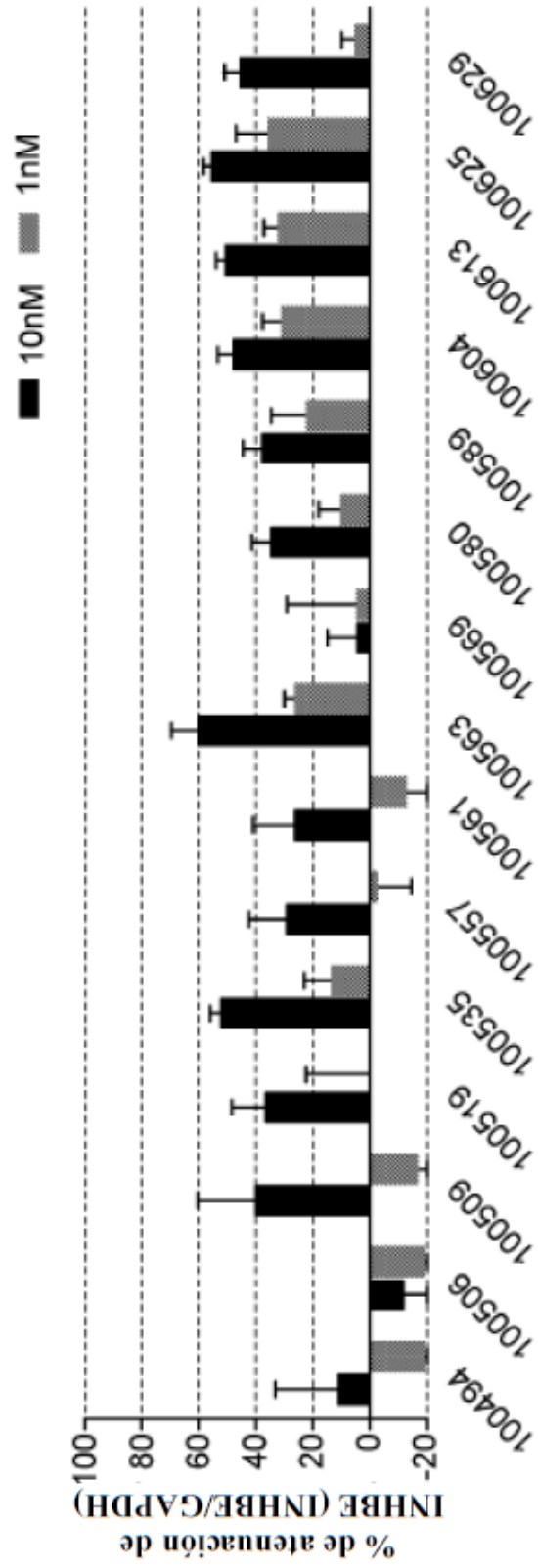


Figura 3

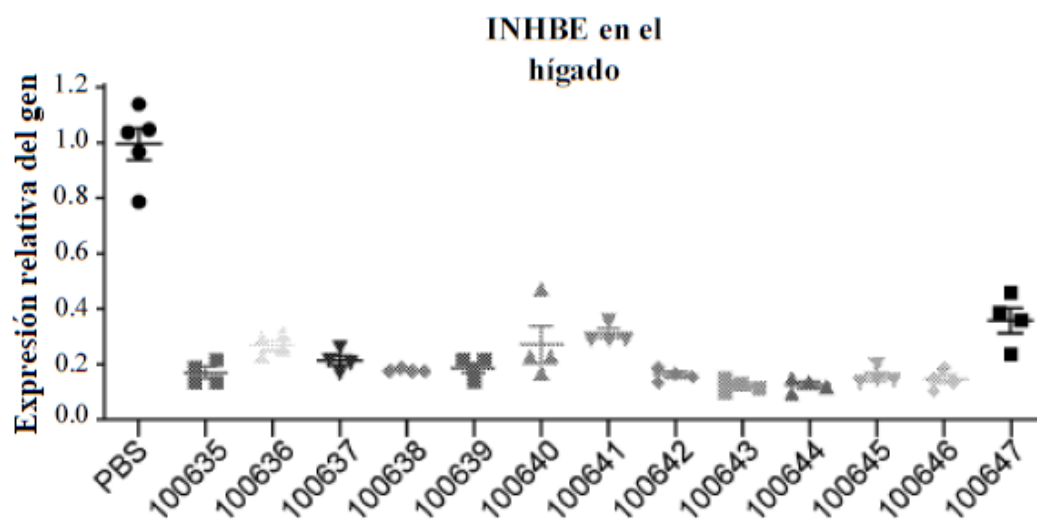


Figura 4

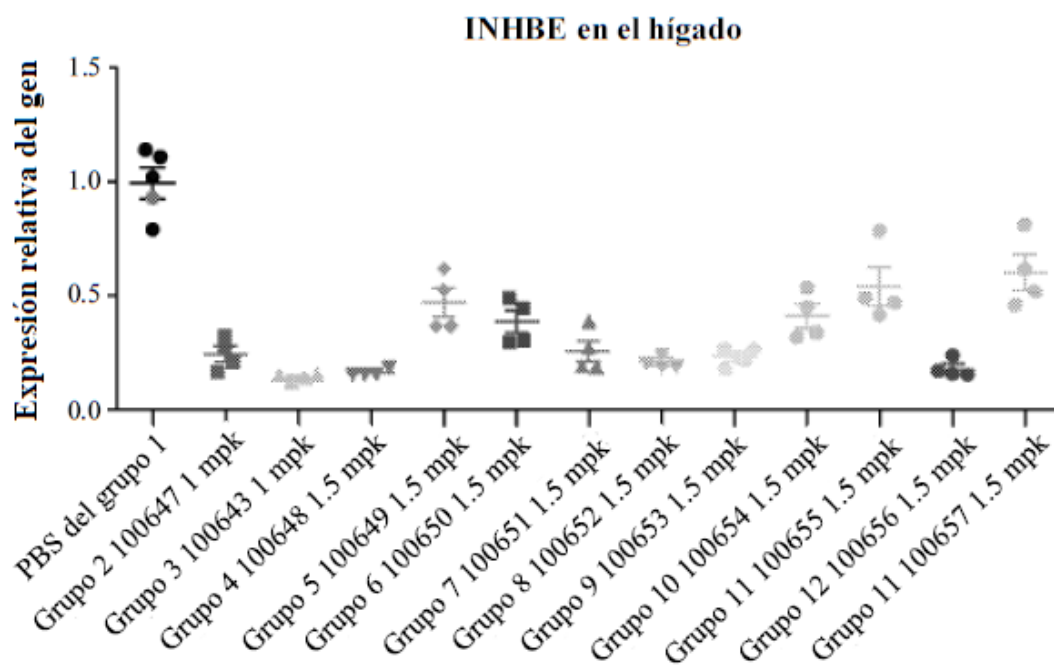


Figura 5

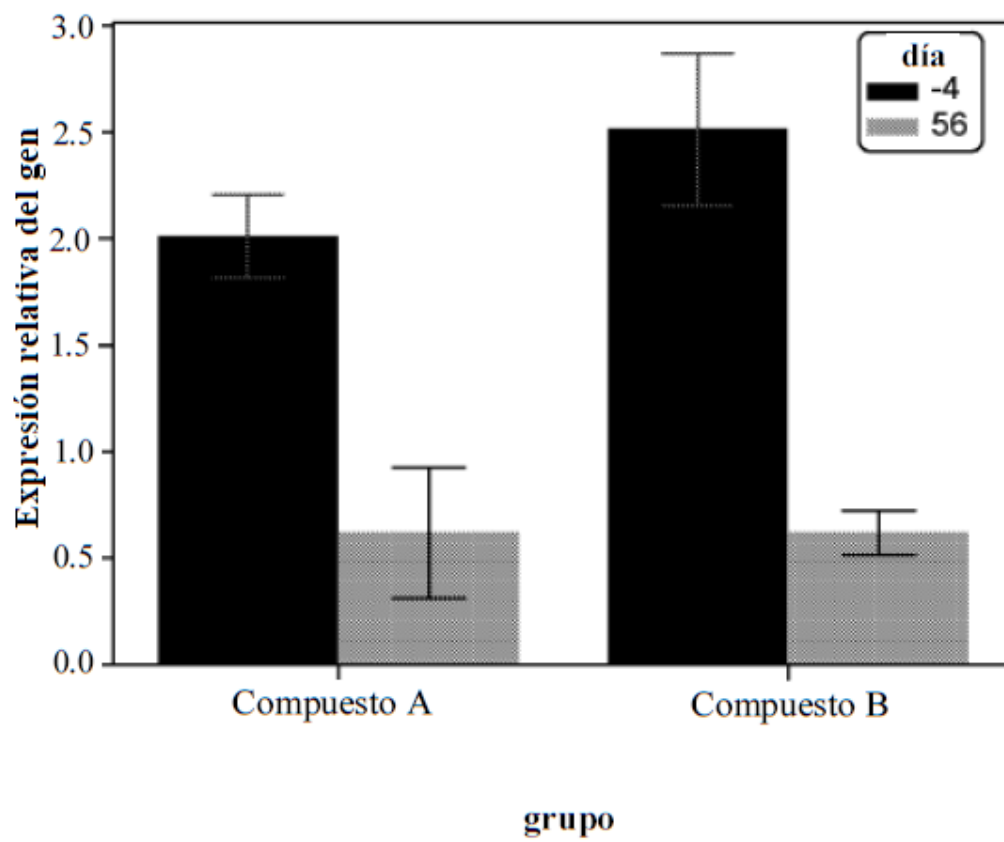


Figura 6

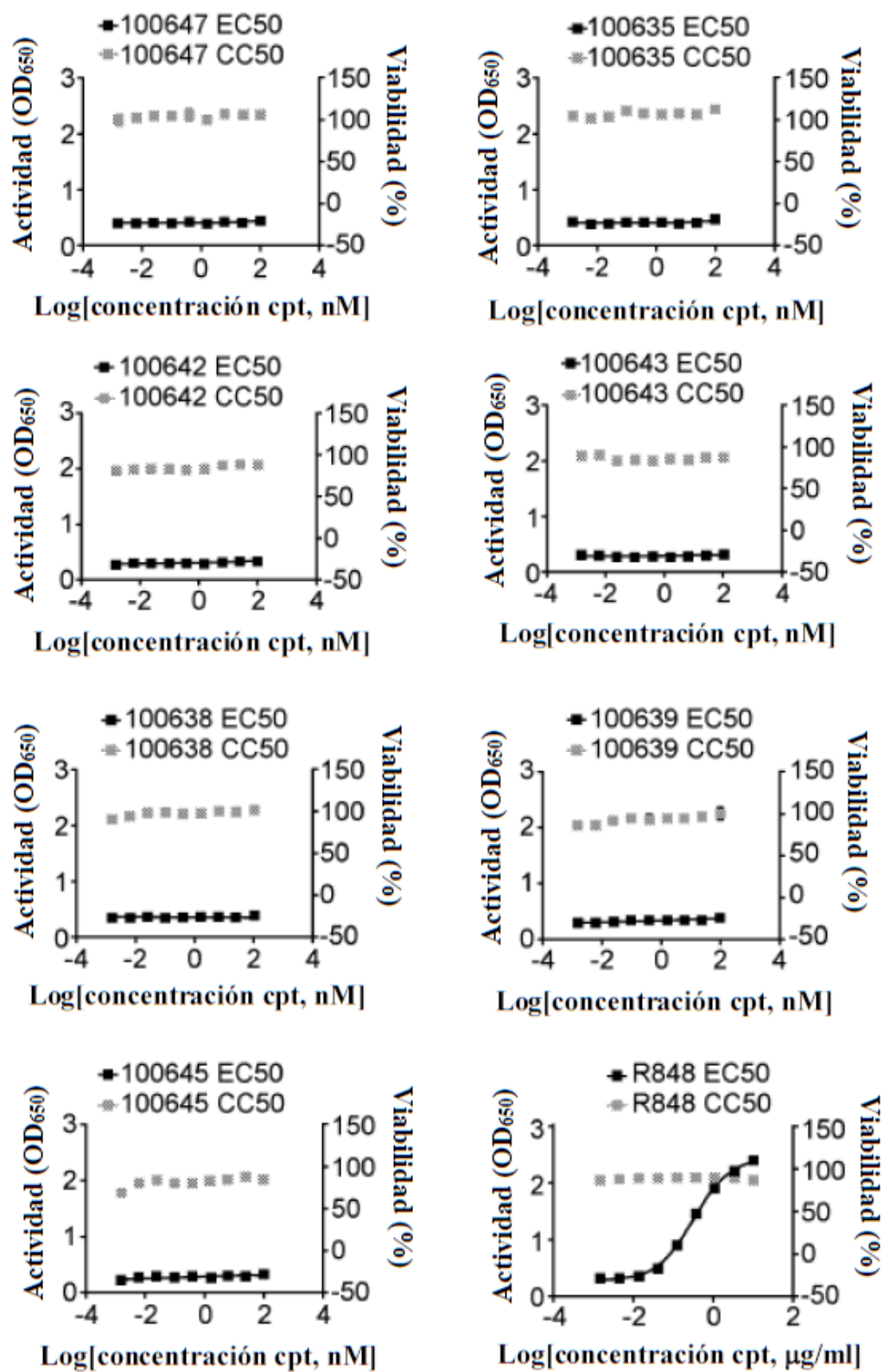


Figura 7A

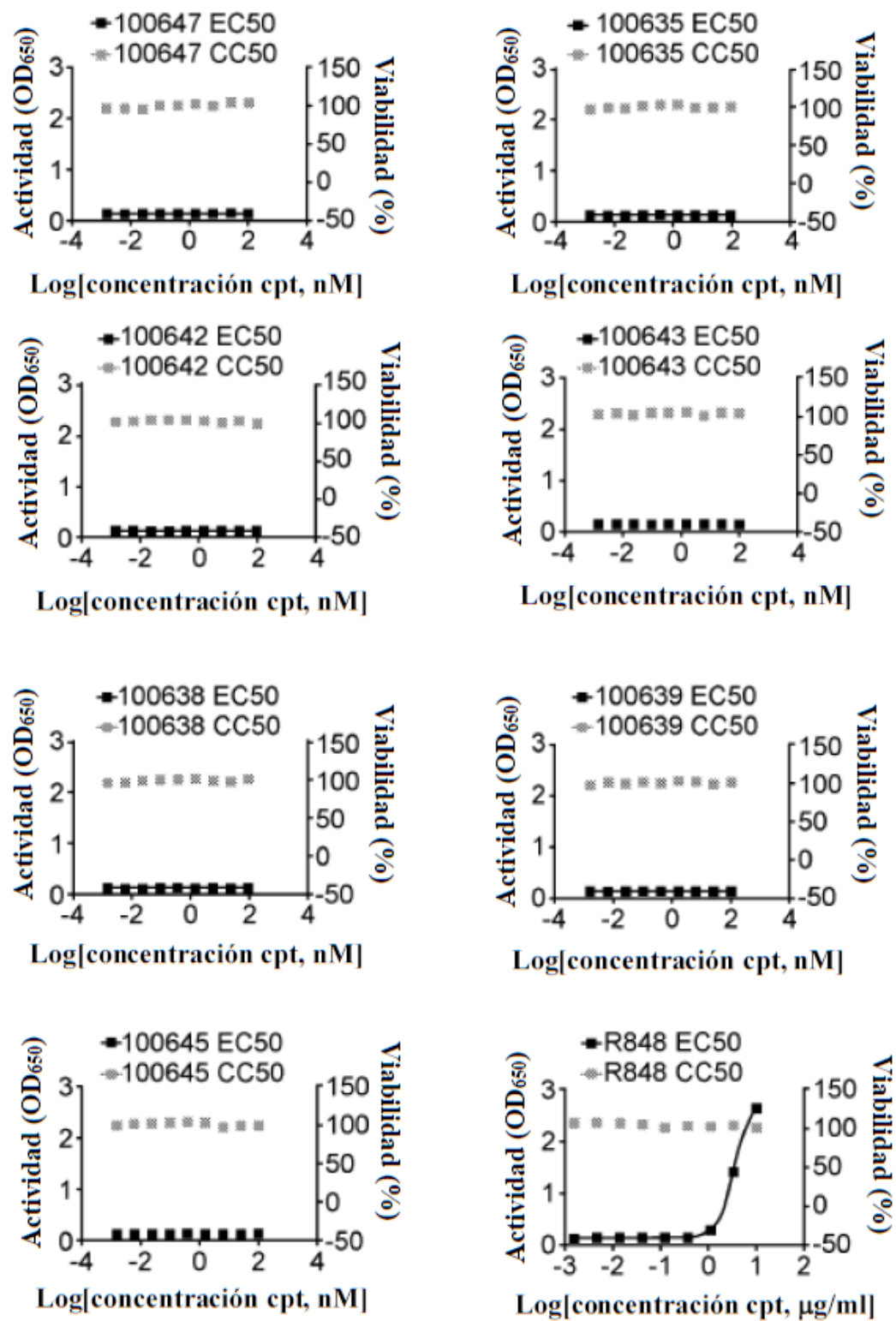


Figura 7B

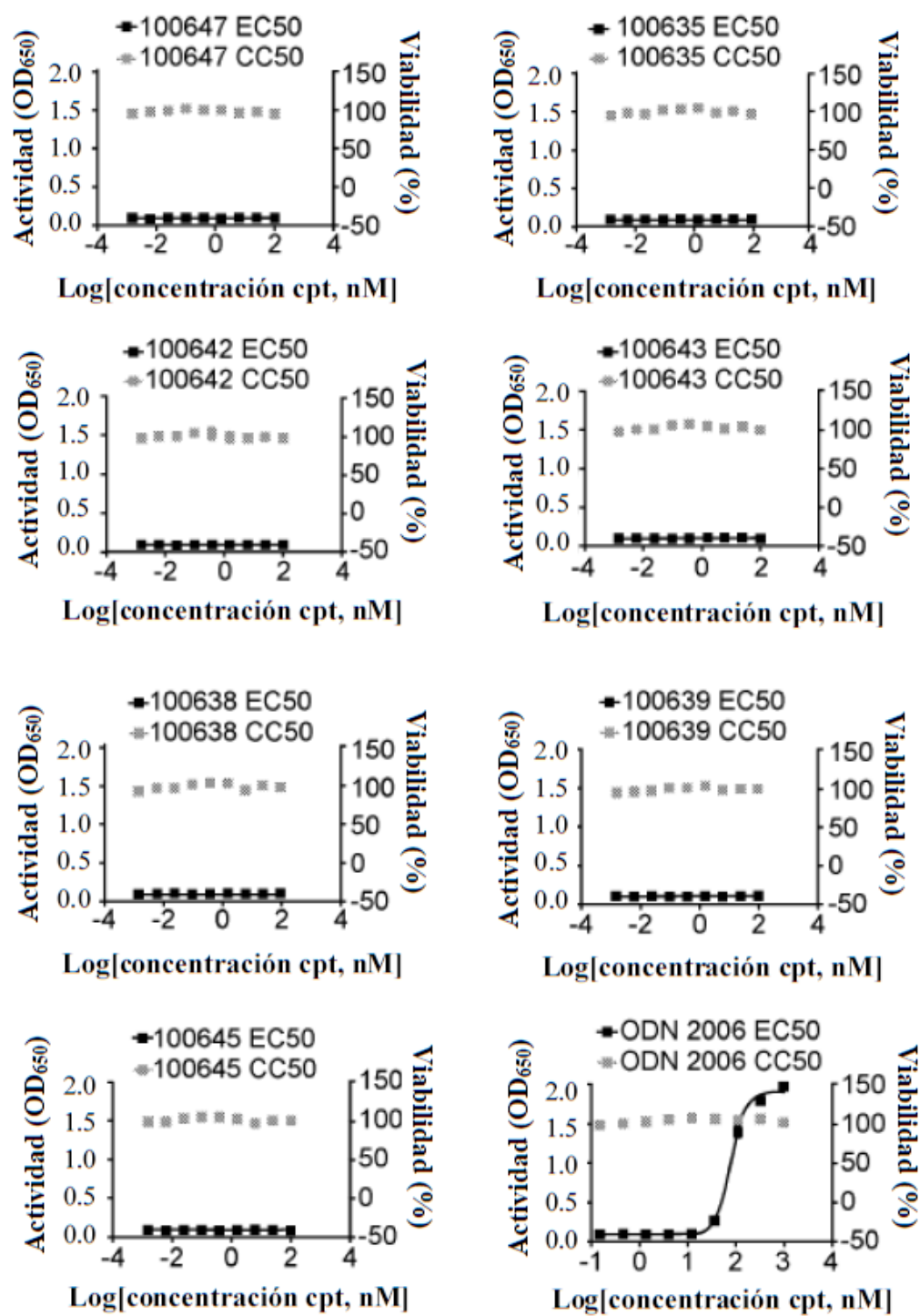


Figura 7C

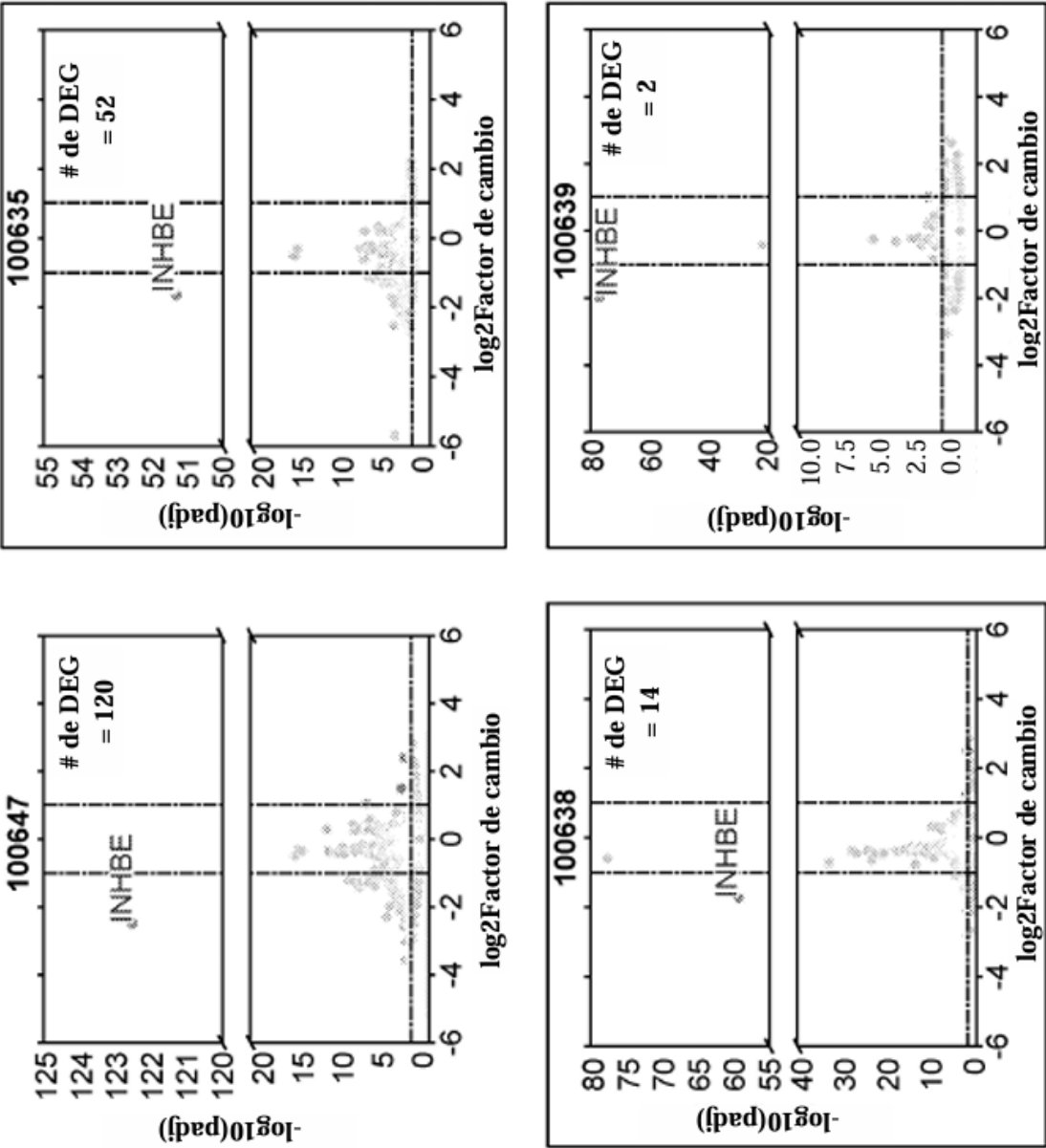


Figura 8

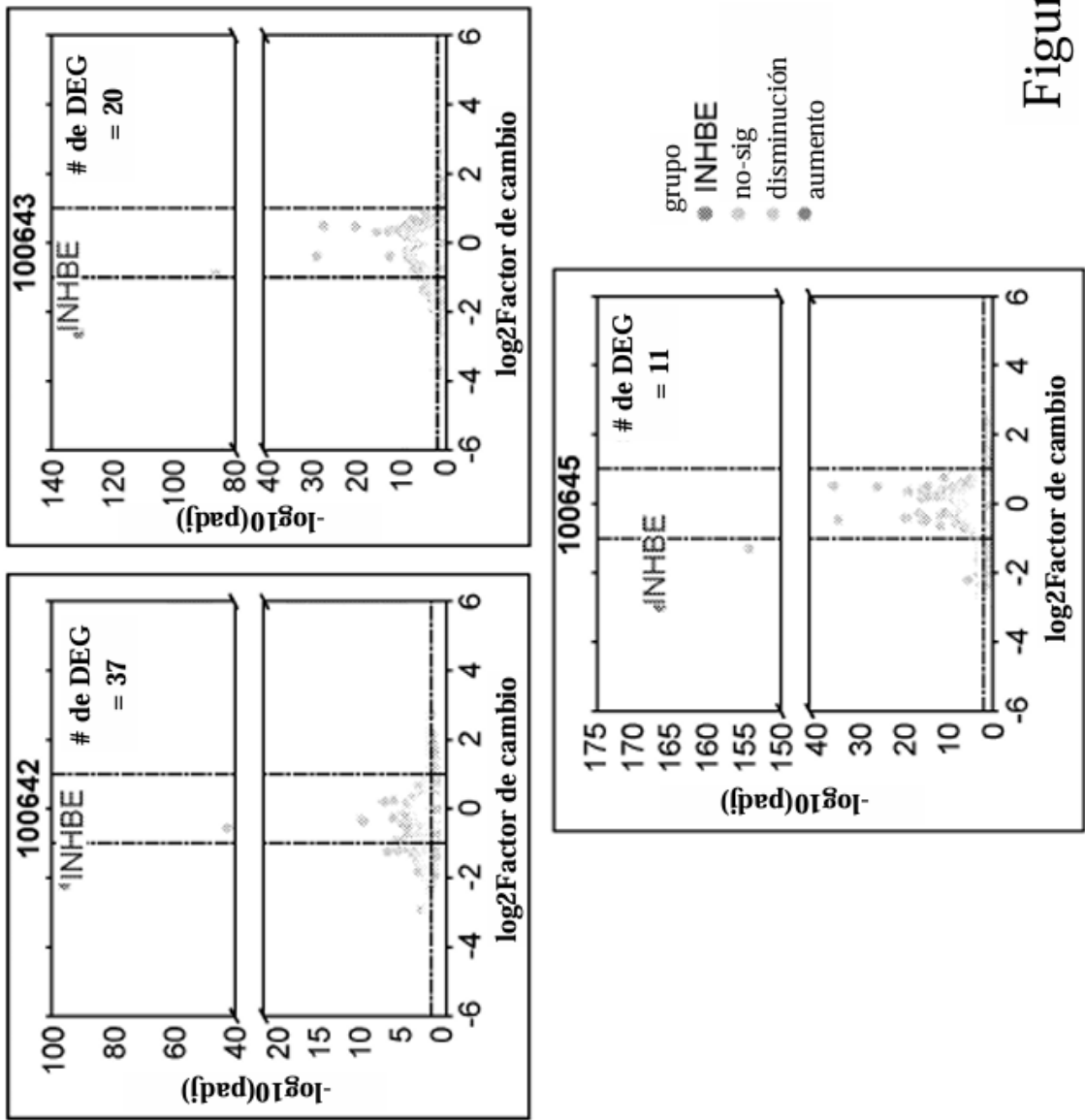


Figura 8 (Cont.)

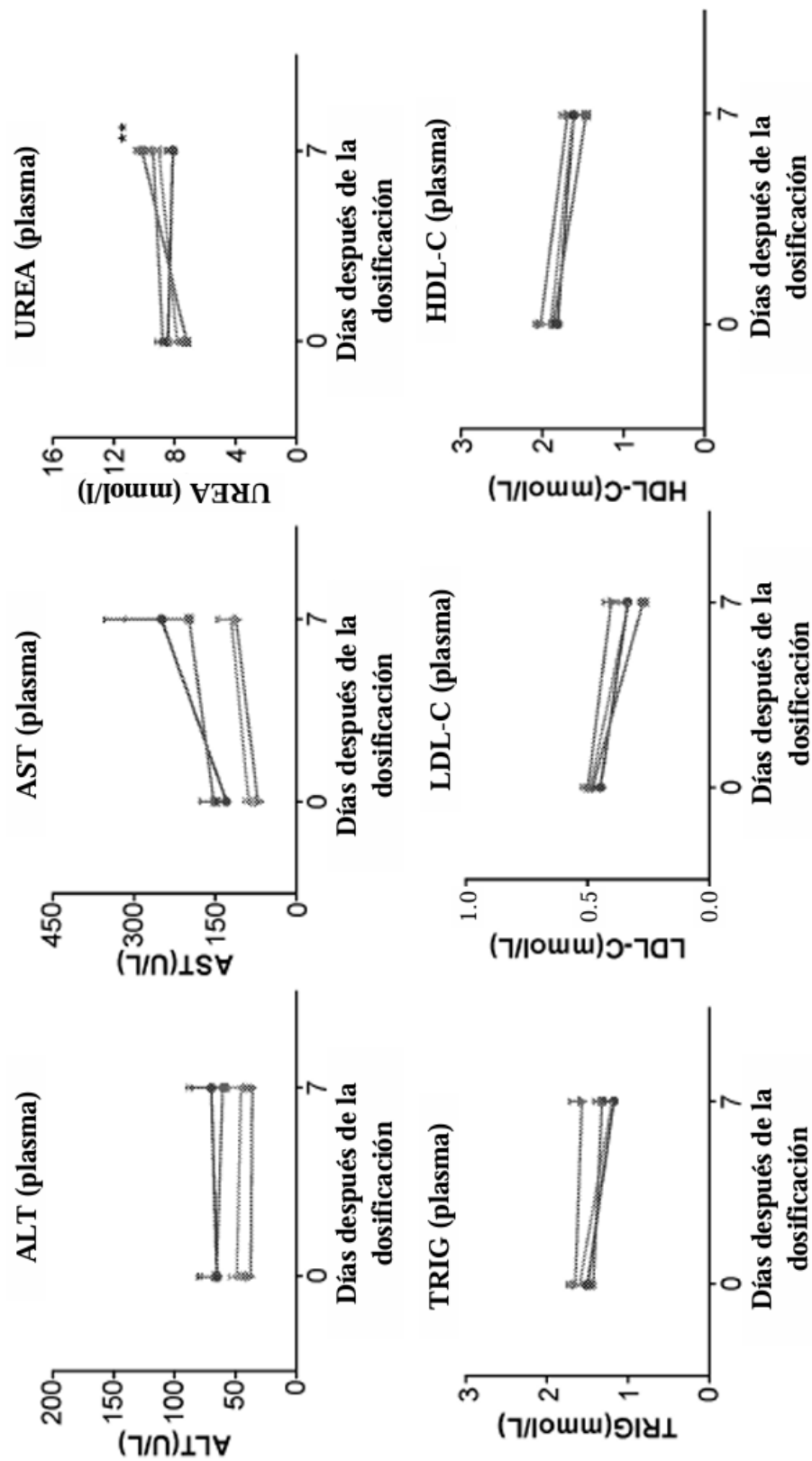


Figura 9

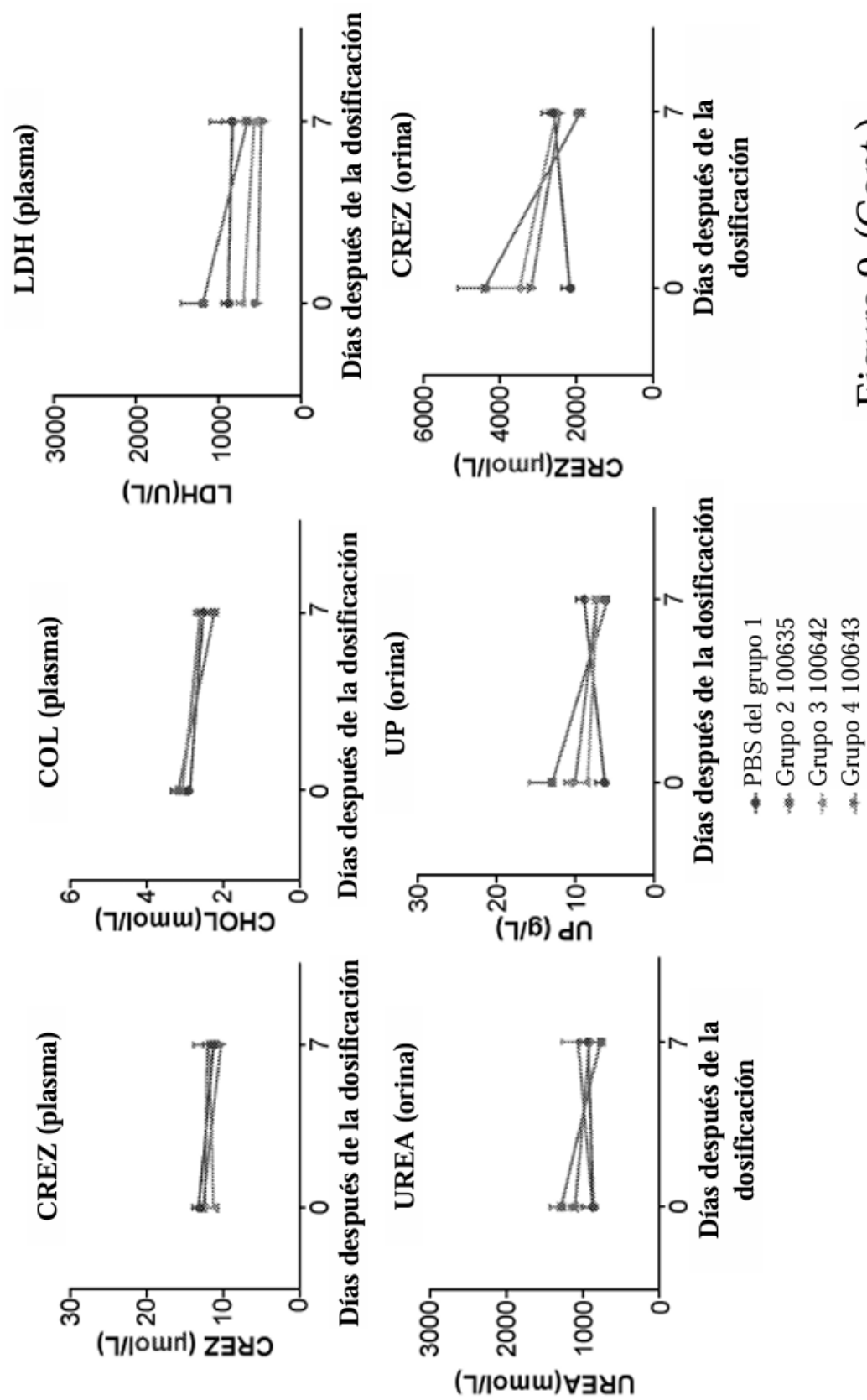


Figura 9 (Cont.)