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

REFERENCIA CRUZADA

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

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 INVENCIÓN

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

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 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 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

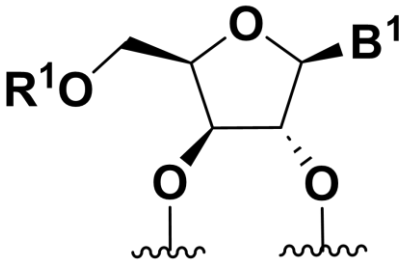
de SEQ ID NO: 613; (h) la hebra antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 623, y la hebra sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ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

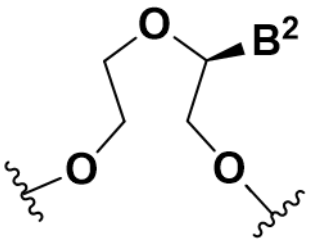
ID NO: 615. En algunas modalidades, la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ 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):

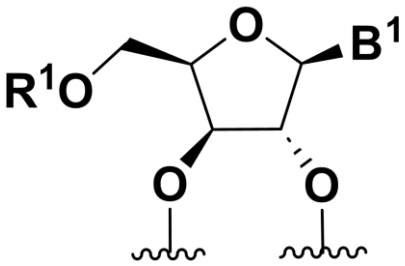


Fórmula (II);

en donde: cada uno de B^1 y B^2 es una nucleobase; y R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6}; opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado.

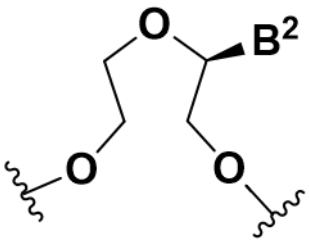
En algunas modalidades, la hebra antisentido tiene un saliente de nucleótido en el extremo 3' en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, el saliente de nucleótidos del extremo 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos en comparación con la hebra sentido. En algunas modalidades, la hebra antisentido 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);

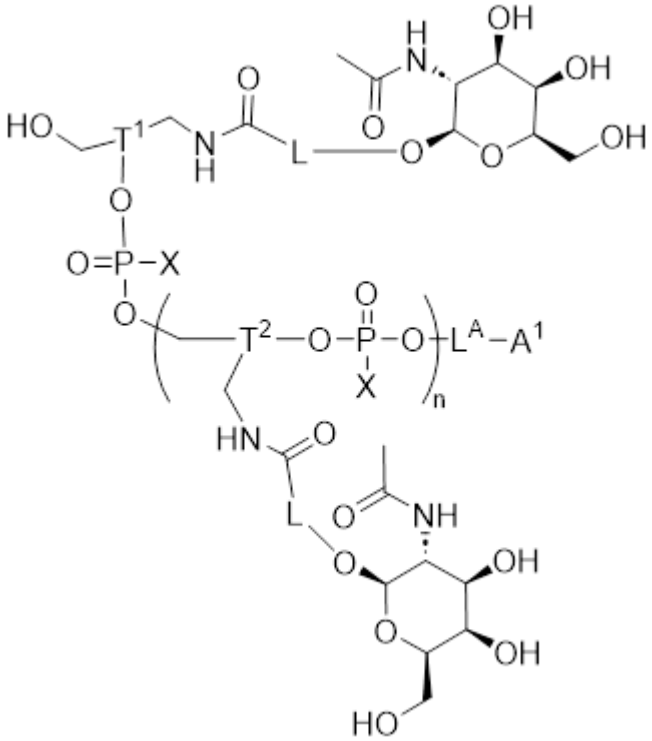
en donde: cada uno de B^1 y B^2 es una nucleobase; y R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} alquilo; opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado, y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico 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

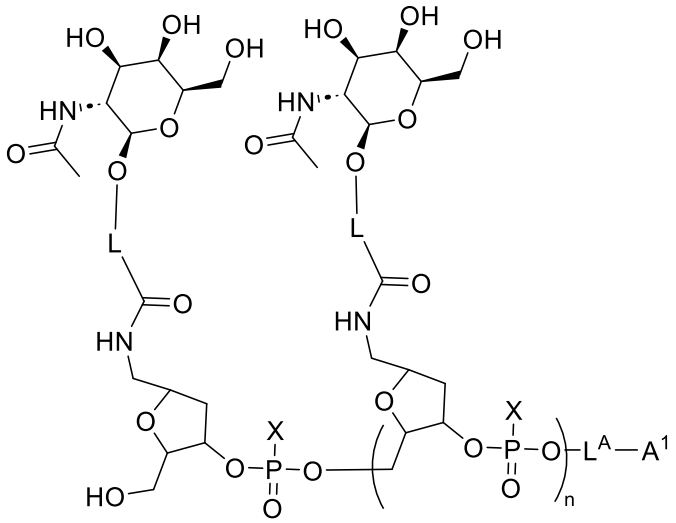
fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquileno fosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforomorfolidato, un enlace fosforopiperazidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, 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).

En algunas modalidades, el ARNdh comprende además un ligando o un resto de direccionamiento. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento 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 5' de la hebra sentido del ARNdh. En algunas modalidades, el ligando o el resto de direccionamiento es al menos una N-acetil-galactosamina (GalNAc). En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento se representa por la Fórmula (I):



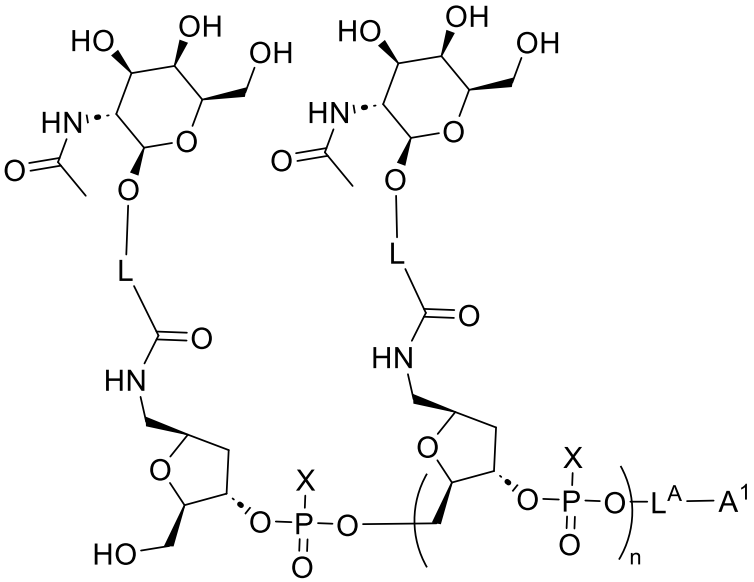
Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: A^1 es el punto de unión al ARNdh; cada caso de T^1 y T^2 se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros y alquileno; 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 T^1 y T^2 se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros que tiene al menos un oxígeno de anillo y alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, el compuesto se representa por la Fórmula (I-A):



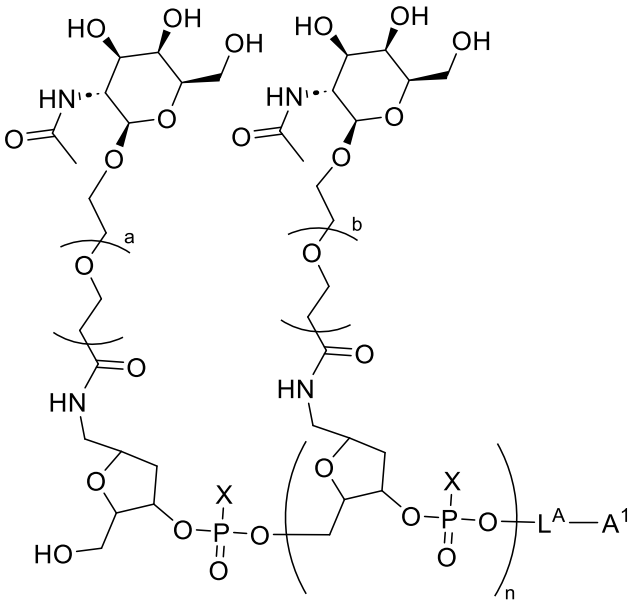
Fórmula (I-A)

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



Fórmula (I-A-I)

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



Fórmula (I-A-II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada caso de a y b es un número entero de 1-20. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento es tri-GalNAc6. En algunas modalidades, el ligando o resto de direccionamiento es L96.

En algunas modalidades, se proporciona una célula que comprende un ARNdh de la descripción. En algunas modalidades, se proporciona un vector que codifica al menos una hebra no modificada de ARNdh de la descripción, opcionalmente ambas hebras. de la descripción se proporciona una célula que comprende el vector.

En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica para inhibir la expresión de INHBE que comprende el ARNdh y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una de sus combinaciones de la descripción.

En algunas modalidades, se proporciona un método para inhibir la expresión de INHBE en una célula, el método que comprende (a) poner en contacto la célula con el ARNdh de la descripción o la composición farmacéutica de la descripción; y (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*. En algunas modalidades, la expresión de INHBE se inhibe en al menos 30 % con relación a un control.

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 ARNdh 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 ARNdh y métodos de uso de los oligonucleótidos de ARNdh para inhibir la expresión de un gen de lipoproteína (A) (*INHBE*) en una célula o mamífero donde el oligonucleótido de ARNdh 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 ARNdh 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.

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 %, *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 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 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

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 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 su gen codifica un miembro de la superfamilia de proteínas TGF-beta (factor de crecimiento transformante-beta). La preproproteína 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 bajos 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.

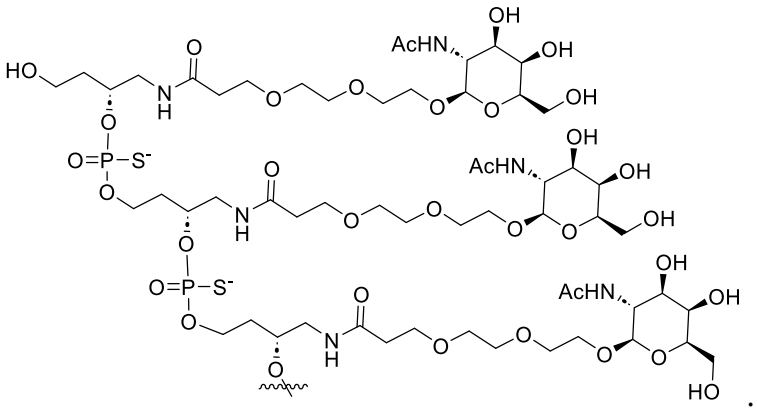
Como se usa en la presente, las frases “cantidad eficaz” se refieren a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o manejo de procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE* o un síntoma evidente de procesos patológicos mediados por expresión de *INHBE*. 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

simplemente “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un ARN eficaz para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo previsto. Por ejemplo, si se considera que un tratamiento clínico dado es efectivo cuando hay al menos una reducción del 25 % en un parámetro medible asociado con una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el tratamiento de esa enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para lograr al menos una reducción del 25 % en ese parámetro. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ARNdh dirigido a *INHBE* puede reducir los niveles séricos de INHBE en al menos un 25 %.

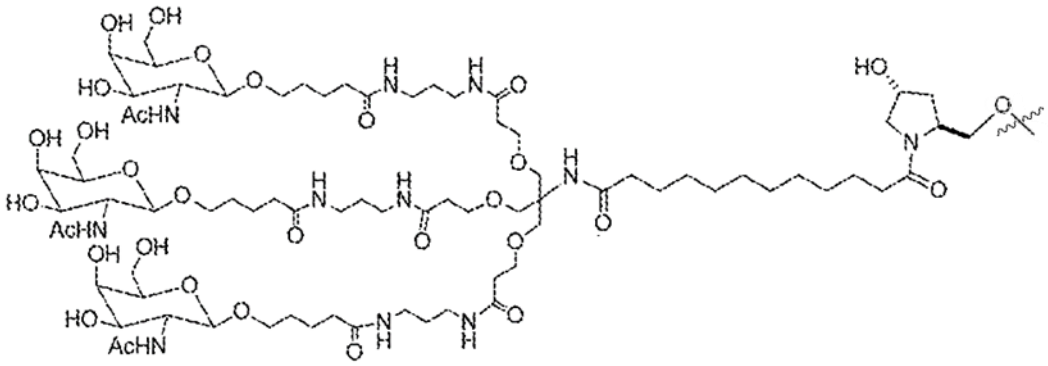
El término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador para la administración de un agente terapéutico. Tales portadores incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y sus combinaciones. El término excluye específicamente el medio de cultivo celular. Para los fármacos administrados por vía oral, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tubo gastrointestinal.

Como se usa en la presente, “tri-GalNAc6” se refiere a la estructura:



Tri-GalNAc6

Como se usa en la presente, “ligando L96” o “L96” se refiere a la estructura:



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 secuencia de hebra sentido 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’.

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.

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 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 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 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 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.

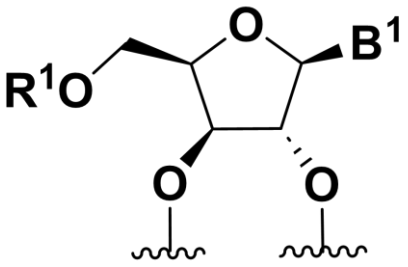
Inhibición de la expresión del gen *INHBE* puede analizarse mediante, por ejemplo, un ensayo basado en ácido nucleico, tal como mediante PCR cuantitativa, o mediante un método basado en proteínas, tal como mediante transferencia Western. Expresión de un gen *INHBE* puede reducirse en al menos 50 % cuando 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

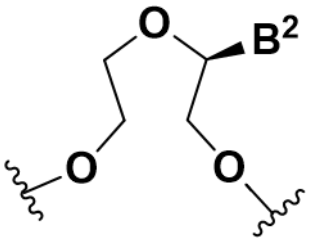
En determinadas modalidades, el ARNdh se modifica químicamente para mejorar la estabilidad del ARNdh. Los ácidos nucleicos presentados en la descripción pueden sintetizarse y/o modificarse mediante métodos bien establecidos en la técnica, tales como los descritos en “Current protocols in nucleic acid 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 B^1 y B^2 es una nucleobase; y

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

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 alquilos que incluyen 3'-alquileno 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. Acid. 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-tritiltiol (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-carboniloxicolesterol (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.,

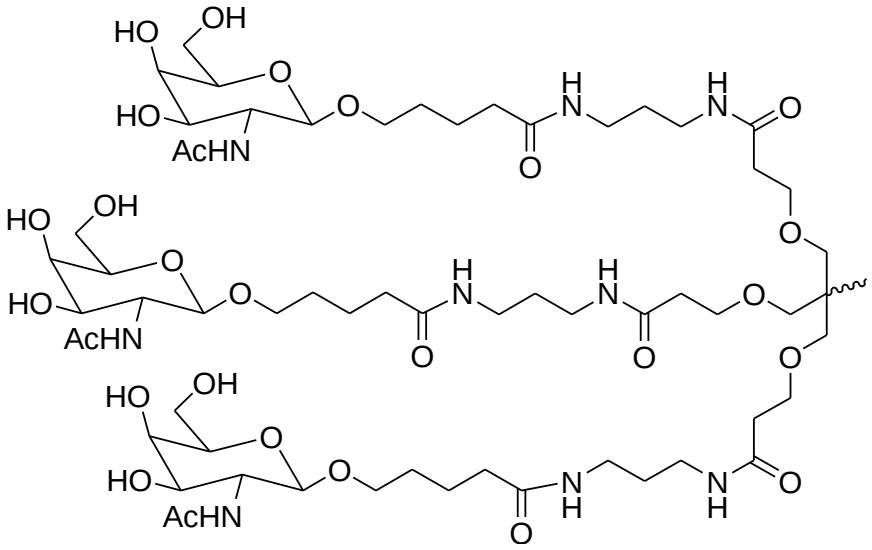
Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), un resto palmitilo (Mishra y otros., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), o un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke y otros., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923). Los protocolos de conjugación típicos implican la síntesis de ARNdh 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 colesterilamina. 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).

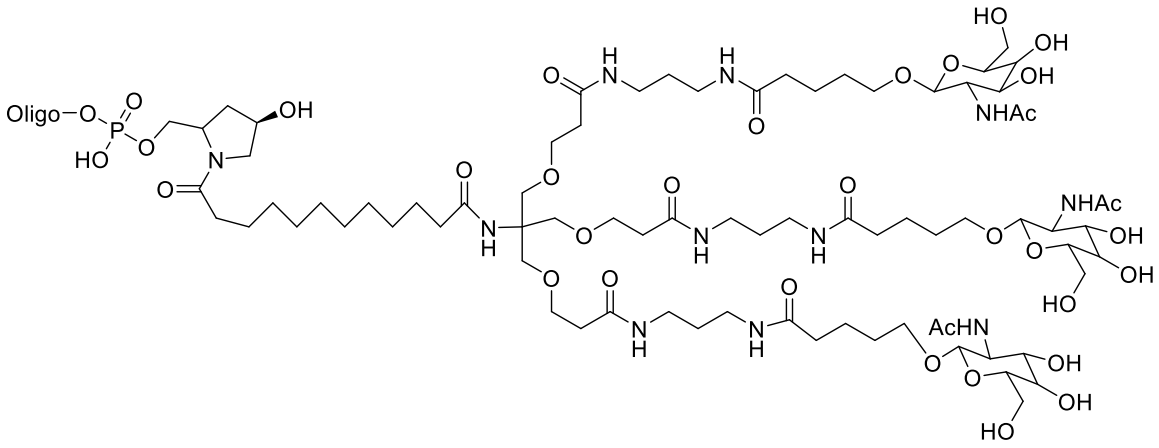
Conjugados de carbohidratos

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 complejos de ARNdh con lípidos mono- o policatiónicos 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 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 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, 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.); 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 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.

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*

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).

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 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)
GGGUCAAGCACAGCUAUCCAU	1	AUGGAUAGCUGUGCUUGACCCUC	147	23
CACAGCUAUCCAUCAGAUGAU	2	AUCAUCUGAUGGAUAGCUGUGCU	148	31
CAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU	3	AGAUCAUCUGAUGGAUAGCUGUG	149	33
AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUA	4	UAGAUCAUCUGAUGGAUAGCUGU	150	34
CUAUCCAUCAGAUGAUCUACU	5	AGUAGAUCAUCUGAUGGAUAGCU	151	36
UAUCCAUCAGAUGAUCUACUU	6	AAGUAGAUCAUCUGAUGGAUAGC	152	37
CCAUCAGAUGAUCUACUUUCA	7	UGAAAGUAGAUCAUCUGAUGGAU	153	40
CUACUUUCAGCCUUCCUGAGU	8	ACUCAGGAAGGCUGAAAGUAGAU	154	52
GACAAUAGAAGACAGGUGGCU	9	AGCCACCUGUCUUCUAUUGUCUG	155	77
GCAGUGGUGUCUGCUGUCACU	10	AGUGACAGCAGACACCACUGCCA	156	123
CUCAUUGGCCCCCAGCAAUCA	11	UGAUUGCUGGGGGCCAAUGAGGG	157	149
CUCCUGUGGGGGCUCCAAACU	12	AGUUUGGAGCCCCCACAGGAGGG	158	311
CUGGAGCUAGCCAAGCAGCAA	13	UUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGCA	159	360
UGGAGCUAGCCAAGCAGCAAA	14	UUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGC	160	361

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU	15	AUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAG	161	362
GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUC	16	GAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCA	162	363
AGCUAGCCAAGCAGCAAAUCC	17	GGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUCC	163	364
GCUAGCCAAGCAGCAAAUCCU	18	AGGAUUUGCUGCUUGGCUAGCUC	164	365
UAGCCAAGCAGCAAAUCCUGG	19	CCAGGAUUUGCUGCUUGGCUAGC	165	367
GCCAAGCAGCAAAUCCUGGAU	20	AUCCAGGAUUUGCUGCUUGGCUA	166	369
UGACCAGUCGUCCCAGAAUAA	21	UUAUUCUGGGACGACUGGUCAGG	167	400
ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU	22	AGUUAUUCUGGGACGACUGGUCA	168	402
CGUCCCAGAAUAACUCAUCCU	23	AGGAUGAGUUAUUCUGGGACGAC	169	408
CGCUGACCAGAGCCCUCCGGA	24	UCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGCU	170	442
GCUGACCAGAGCCCUCCGGAG	25	CUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCGC	171	443
CUGACCAGAGCCCUCCGGAGA	26	UCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGCG	172	444
UGACCAGAGCCCUCCGGAGAC	27	GUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAGC	173	445
GACCAGAGCCCUCCGGAGACU	28	AGUCUCCGGAGGGCUCUGGUCAG	174	446
ACCAGAGCCCUCCGGAGACUA	29	UAGUCUCCGGAGGGCUCUGGUCA	175	447
AGGGAAUGGGGAGGAGGUCAU	30	AUGACCUCCUCCCCAUUCCCUGG	176	488
AGGAGGUCAUCAGCUUUGCUA	31	UAGCAAAGCUGAUGACCUCCUCC	177	499
GAGGUCAUCAGCUUUGCUACU	32	AGUAGCAAAGCUGAUGACCUCCU	178	501
GCUUUGCUACUGUCACAGACU	33	AGUCUGUGACAGUAGCAAAGCUG	179	511
CGGUCCCACCACCUGUACCAU	34	AUGGUACAGGUGGUGGGACCGAG	180	579
GGUCCCACCACCUGUACCAUG	35	CAUGGUACAGGUGGUGGGACCGA	181	580

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
GUCCCACCACCUGUACCAUGC	36	GCAUGGUACAGGUGGUGGGACCG	182	581
UCCCACCACCUGUACCAUGCC	37	GGCAUGGUACAGGUGGUGGGACC	183	582
CCCACCACCUGUACCAUGCCC	38	GGGCAUGGUACAGGUGGUGGGAC	184	583
CCACCACCUGUACCAUGCCCG	39	CGGGCAUGGUACAGGUGGUGGGA	185	584
CACCACCUGUACCAUGCCCGC	40	GCGGGCAUGGUACAGGUGGUGGG	186	585
ACCACCUGUACCAUGCCCGCC	41	GGCGGGCAUGGUACAGGUGGUGG	187	586
CCACCUGUACCAUGCCCGCCU	42	AGGCGGGCAUGGUACAGGUGGUG	188	587
CACCUGUACCAUGCCCGCCUG	43	CAGGCGGGCAUGGUACAGGUGGU	189	588
CCACCCUUCCUGGCACUCUUU	44	AAAGAGUGCCAGGAAGGGUGGGG	190	625
CCCUUCCUGGCACUCUUUGCU	45	AGCAAAGAGUGCCAGGAAGGGUG	191	628
UGGCACUCUUUGCUUGAGGAU	46	AUCCUCAAGCAAAGAGUGCCAGG	192	635
GCACUCUUUGCUUGAGGAUCU	47	AGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCCA	193	637
CACUCUUUGCUUGAGGAUCUU	48	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	194	638
CUAGUGGCUUGAGGGGUGAGA	49	UCUCACCCCUCAAGCCACUAGAG	195	754
GGCUUGAGGGGUGAGAAGUCU	50	AGACUUCUCACCCCUCAAGCCAC	196	759
GAAGUCUGGUGUCCUGAAACU	51	AGUUUCAGGACACCAGACUUCUC	197	773
UGGUGUCCUGAAACUGCAACU	52	AGUUGCAGUUUCAGGACACCAGA	198	779
GGUGUCCUGAAACUGCAACUA	53	UAGUUGCAGUUUCAGGACACCAG	199	780
CAGCCCUUCCUAGAGCUUAAG	54	CUUAAGCUCUAGGAAGGGCUGCU	200	876
GCCCUUCCUAGAGCUUAAGAU	55	AUCUUAAGCUCUAGGAAGGGCUG	201	878
GAGCUUAAGAUCCGAGCCAAU	56	AUUGGCUCGGAUCUUAAGCUCUA	202	888

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
CCAUUACGUAGACUUCCAGGA	57	UCCUGGAAGUCUACGUAAUGGUC	203	983
CCCGAGGGGUACCAGCUGAAU	58	AUUCAGCUGGUACCCCUCGGGCU	204	1032
CGAGGGGUACCAGCUGAAUUA	59	UAAUUCAGCUGGUACCCCUCGGG	205	1034
GGUACCAGCUGAAUUACUGCA	60	UGCAGUAAUUCAGCUGGUACCCC	206	1039
GUACCAGCUGAAUUACUGCAG	61	CUGCAGUAAUUCAGCUGGUACCC	207	1040
UACCAGCUGAAUUACUGCAGU	62	ACUGCAGUAAUUCAGCUGGUACC	208	1041
ACCAGCUGAAUUACUGCAGUG	63	CACUGCAGUAAUUCAGCUGGUAC	209	1042
CCAGCUGAAUUACUGCAGUGG	64	CCACUGCAGUAAUUCAGCUGGUA	210	1043
AGCUGAAUUACUGCAGUGGGC	65	GCCCACUGCAGUAAUUCAGCUGG	211	1045
GCUGAAUUACUGCAGUGGGCA	66	UGCCCACUGCAGUAAUUCAGCUG	212	1046
CUGAAUUACUGCAGUGGGCAG	67	CUGCCCACUGCAGUAAUUCAGCU	213	1047
AUUACUGCAGUGGGCAGUGCC	68	GGCACUGCCCACUGCAGUAAUUC	214	1051
GGCAUUGCUGCCUCUUUCCAU	69	AUGGAAAGAGGCAGCAAUGCCUG	215	1095
GCAUUGCUGCCUCUUUCCAUU	70	AAUGGAAAGAGGCAGCAAUGCCU	216	1096
CUCUUUCCAUUCUGCCGUCUU	71	AAGACGGCAGAAUGGAAAGAGGC	217	1106
UCAGCCUCCUCAAAGCCAACA	72	UGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAAG	218	1126
CAGCCUCCUCAAAGCCAACAA	73	UUGUUGGCUUUGAGGAGGCUGAA	219	1127
UCCUCAAAGCCAACAAUCCUU	74	AAGGAUUGUUGGCUUUGAGGAGG	220	1132
UCUCUCCUCUACCUGGAUCAU	75	AUGAUCCAGGUAGAGGAGAGAGA	221	1200
UCUCCUCUACCUGGAUCAUAA	76	UUAUGAUCCAGGUAGAGGAGAGA	222	1202
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)
UACCUGGAUCAUAAUGGCAAU	78	AUUGCCAUUAUGAUCCAGGUAGA	224	1209
CCUGGAUCAUAAUGGCAAUGU	79	ACAUUGCCAUUAUGAUCCAGGUA	225	1211
AUCAUAAUGGCAAUGUGGUCA	80	UGACCACAUUGCCAUUAUGAUCC	226	1216
UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAA	81	UUGACCACAUUGCCAUUAUGAUC	227	1217
CAUAAUGGCAAUGUGGUCAAG	82	CUUGACCACAUUGCCAUUAUGAU	228	1218
AUAAUGGCAAUGUGGUCAAGA	83	UCUUGACCACAUUGCCAUUAUGA	229	1219
UAAUGGCAAUGUGGUCAAGAC	84	GUCUUGACCACAUUGCCAUUAUG	230	1220
AAUGGCAAUGUGGUCAAGACG	85	CGUCUUGACCACAUUGCCAUUAU	231	1221
CAAUGUGGUCAAGACGGAUGU	86	ACAUCCGUCUUGACCACAUUGCC	232	1226
CAAGACGGAUGUGCCAGAUAU	87	AUAUCUGGCACAUCCGUCUUGAC	233	1235
GAGGCCUGUGGCUGCAGCUAG	88	CUAGCUGCAGCCACAGGCCUCCA	234	1263
AGGCCUGUGGCUGCAGCUAGC	89	GCUAGCUGCAGCCACAGGCCUCC	235	1264
GGCCUGUGGCUGCAGCUAGCA	90	UGCUAGCUGCAGCCACAGGCCUC	236	1265
GCCUGUGGCUGCAGCUAGCAA	91	UUGCUAGCUGCAGCCACAGGCCU	237	1266
CCUGUGGCUGCAGCUAGCAAG	92	CUUGCUAGCUGCAGCCACAGGCC	238	1267
GCUUUGGAGUGAAGAGACCAA	93	UUGGUCUCUUCACUCCAAAGCCC	239	1298
CAACCACCUGGCAAUAUGACU	94	AGUCAUAUUGCCAGGUGGUUGUU	240	1389
ACCACCUGGCAAUAUGACUCA	95	UGAGUCAUAUUGCCAGGUGGUUG	241	1391
CACCUGGCAAUAUGACUCACU	96	AGUGAGUCAUAUUGCCAGGUGGU	242	1393
GGACCCAAAUGGGCACUUUCU	97	AGAAAGUGCCCAUUUGGGUCCCA	243	1425
CCCAAAUGGGCACUUUCUUGU	98	ACAAGAAAGUGCCCAUUUGGGUC	244	1428

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
CAAAUGGGCACUUUCUUGUCU	99	AGACAAGAAAGUGCCCAUUUGGG	245	1430
GGCACUUUCUUGUCUGAGACU	100	AGUCUCAGACAAGAAAGUGCCCA	246	1436
CACUUUCUUGUCUGAGACUCU	101	AGAGUCUCAGACAAGAAAGUGCC	247	1438
CUUGUCUGAGACUCUGGCUUA	102	UAAGCCAGAGUCUCAGACAAGAA	248	1444
AGGGAAGGCAGAGAAAAAUUA	103	UAAUUUUUCUCUGCCUUCCCUCC	249	1586
GGGAAGGCAGAGAAAAAUUAC	104	GUAAUUUUUCUCUGCCUUCCCUC	250	1587
AGCCUCUCCCAAGAUGAGAAA	105	UUUCUCAUCUUGGGAGAGGCUAA	251	1610
CCUCUCCCAAGAUGAGAAAGU	106	ACUUUCUCAUCUUGGGAGAGGCU	252	1612
CUCCCAAGAUGAGAAAGUCCU	107	AGGACUUUCUCAUCUUGGGAGAG	253	1615
GGGGAGGAGGAAGCAGAUAGA	108	UCUAUCUGCUUCCUCCUCCCCUC	254	1643
GGGAGGAGGAAGCAGAUAGAU	109	AUCUAUCUGCUUCCUCCUCCCCU	255	1644
CAGAAACAGGAGUCAGGAAAA	110	UUUUCCUGACUCCUGUUUCUGGG	256	1786
GCACUAAGCCUAAGAAGUUCC	111	GGAACUUCUUAGGCUUAGUGCCU	257	1811
CCCACUGGGAGACAAGCAUUU	112	AAAUGCUUGUCUCCCAGUGGGUC	258	1855
CCACUGGGAGACAAGCAUUUA	113	UAAAUGCUUGUCUCCCAGUGGGU	259	1856
ACUGGGAGACAAGCAUUUAUA	114	UAUAAAUGCUUGUCUCCCAGUGG	260	1858
UGGGAGACAAGCAUUUAUACU	115	AGUAUAAAUGCUUGUCUCCCAGU	261	1860
GGGAGACAAGCAUUUAUACUU	116	AAGUAUAAAUGCUUGUCUCCCAG	262	1861
GACAAGCAUUUAUACUUUCUU	117	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	263	1865
GAGCCACCGCGCCUGGCUUAU	118	AUAAGCCAGGCGCGGUGGCUCAC	264	2153
CCACCGCGCCUGGCUUAUACU	119	AGUAUAAGCCAGGCGCGGUGGCU	265	2156

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
ACCGCGCCUGGCUUAUACUUU	120	AAAGUAUAAGCCAGGCGCGGUGG	266	2158
CGCGCCUGGCUUAUACUUUCU	121	AGAAAGUAUAAGCCAGGCGCGGU	267	2160
GCGCCUGGCUUAUACUUUCUU	122	AAGAAAGUAUAAGCCAGGCGCGG	268	2161
CGCCUGGCUUAUACUUUCUUA	123	UAAGAAAGUAUAAGCCAGGCGCG	269	2162
GCCUGGCUUAUACUUUCUUAA	124	UUAAGAAAGUAUAAGCCAGGCGC	270	2163
CCUGGCUUAUACUUUCUUAAU	125	AUUAAGAAAGUAUAAGCCAGGCG	271	2164
UGGCUUAUACUUUCUUAAUAA	126	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	272	2166
GGCUUAUACUUUCUUAAUAAA	127	UUUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAG	273	2167
CUUAUACUUUCUUAAUAAAAA	128	UUUUUAUUAAGAAAGUAUAAGCC	274	2169
AGGGGUGUCCACAAAGUCAAA	129	UUUGACUUUGUGGACACCCCUGA	275	2296
GGGGUGUCCACAAAGUCAAAG	130	CUUUGACUUUGUGGACACCCCUG	276	2297
UCAUAAUAAUACUAACAUGUU	131	AACAUGUUAGUAUUAUUAUGAAA	277	2324
ACUAACAUGUUAUUUGCCUUU	132	AAAGGCAAAUAACAUGUUAGUAU	278	2334
GUUAUUUGCCUUUUGAAUUCU	133	AGAAUUCAAAAGGCAAAUAACAU	279	2342
UGCCUUUUGAAUUCUCAUUAU	134	AUAAUGAGAAUUCAAAAGGCAAA	280	2348
GCCUUUUGAAUUCUCAUUAUC	135	GAUAAUGAGAAUUCAAAAGGCAA	281	2349
CCUUUUGAAUUCUCAUUAUCU	136	AGAUAAUGAGAAUUCAAAAGGCA	282	2350
CUUUUGAAUUCUCAUUAUCUU	137	AAGAUAAUGAGAAUUCAAAAGGC	283	2351
UGAAUUCUCAUUAUCUUAAAA	138	UUUUAAGAUAAUGAGAAUUCAAA	284	2355
GAAUUCUCAUUAUCUUAAAAU	139	AUUUUAAGAUAAUGAGAAUUCAA	285	2356
CCGUGUGACAUGUGAUUACAU	140	AUGUAAUCACAUGUCACACGGCC	286	2400

Sentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3'	SEQ ID NO:	Posición en NM_031479.5 (SEQ ID NO: 588)
UGUGACAUGUGAUUACAUCAU	141	AUGAUGUAAUCACAUGUCACACG	287	2403
UGACAUGUGAUUACAUCAUCU	142	AGAUGAUGUAAUCACAUGUCACA	288	2405
GACAUGUGAUUACAUCAUCUU	143	AAGAUGAUGUAAUCACAUGUCAC	289	2406
UCUUUCUGACAUCAUUGUUAA	144	UUAACAAUGAUGUCAGAAAGAUG	290	2423
CUUUCUGACAUCAUUGUUAAU	145	AUUAACAAUGAUGUCAGAAAGAU	291	2424
GACAUCAUUGUUAAUGGAAUG	146	CAUUCCAUUAACAAUGAUGUCAG	292	2430
GUUAAUGGAAUGUGUGCUUGU	147	ACAAGCACACAUUCCAUUAACAA	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:
100488	g*g*gucaAgCACagcuauccau	294	a*U*ggaUaGCugugCuUgaccc*u*c	441
100489	c*a*cagcUaUCCaucagaugau	295	a*U*cauCuGAuggaUaGcugug*c*u	442
100490	c*a*gcuaUcCAUcagaugaucu	296	a*G*aucAuCUgaugGaUagcug*u*g	443
100491	a*g*cuauCcAUCagaugaucua	297	u*A*gauCaUCugauGgAuagcu*g*u	444
100492	c*u*auccAuCAGaugaucuacu	298	a*G*uagAuCAucugAuGgauag*c*u	445
100493	u*a*uccaUcAGAugaucuacuu	299	a*A*guaGaUCaucuGaUggaua*g*c	446
100494	c*c*aucaGaUGAucuacuuuca	300	u*G*aaaGuAGaucaUcUgaugg*a*u	447
100495	c*u*acuuUcAGCcuuccugagu	301	a*C*ucaGgAAggcuGaAaguag*a*u	448
100496	g*a*caauAgAAGacagguggcu	302	a*G*ccaCcUGucuuCuAuuguc*u*g	449
100497	g*c*agugGuGUCugcugucacu	303	a*G*ugaCaGCagacAcCacugc*c*a	450
100498	c*u*cauuGgCCCccagcaauca	304	u*G*auuGcUGggggCcAaugag*g*g	451
100499	c*u*ccugUgGGGgcuccaaacu	305	a*G*uuuGgAGccccCaCaggag*g*g	452
100500	c*u*ggagCuAGCcaagcagcaa	306	u*U*gcuGcUUggcuAgCuccag*c*a	453
100501	u*g*gagcUaGCCaagcagcaaa	307	u*U*ugcUgCUuggcUaGcucca*g*c	454
100502	g*g*agcuAgCCAagcagcaaau	308	a*U*uugCuGCuuggCuAgcucc*a*g	455
100503	g*a*gcuaGcCAAgcagcaaauc	309	g*A*uuuGcUGcuugGcUagcuc*c*a	456
100504	a*g*cuagCcAAGcagcaaaucc	310	g*G*auuUgCUgcuuGgCuagcu*c*c	457
100505	g*c*uagcCaAGCagcaaauccu	311	a*G*gauUuGCugcuUgGcuagc*u*c	458
100506	u*a*gccaAgCAGcaaauccugg	312	c*C*aggAuUUgcugCuUggcua*g*c	459
100507	g*c*caagCaGCAaauccuggau	313	a*U*ccaGgAUuugcUgCuuggc*u*a	460

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*ugacCaGAGcccuccggag	318	c*U*ccgGaGGgcucUgGucagc*g*c	465
100513	c*u*gaccAgAGCccuccggaga	319	u*C*uccGgAGggcuCuGgucag*c*g	466
100514	u*g*accaGaGCCcuccggagac	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*gacCuCCucccCaUucccu*g*g	470
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*gcaUgGUacagGuGgugg*a*c	478
100526	c*c*accaCcUGUaccaugcccg	332	c*G*ggcAuGGuacaGgUggugg*g*a	479
100527	c*a*ccacCuGUAccaugcccgc	333	g*C*gggCaUGguacAgGuggug*g*g	480
100528	a*c*caccUgUACcaugcccgcc	334	g*G*cggGcAUgguaCaGguggu*g*g	481
100529	c*c*accuGuACCaugcccgccu	335	a*G*gcgGgCAugguAcAggugg*u*g	482
100530	c*a*ccugUaCCAugcccgccug	336	c*A*ggcGgGCauggUaCaggug*g*u	483
100531	c*c*acccUuCCUggcacucuuu	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*acucUuUGCuugaggaucu	340	a*G*aucCuCAagcaAaGagugc*c*a	487
100535	c*a*cucuUuGCUugaggaucuu	341	a*A*gauCcUCaagcAaAgagug*c*c	488
100536	c*u*agugGcUUGagggugaga	342	u*C*ucaCcCCucaaGcCacuag*a*g	489
100537	g*g*cuugAgGGGugagaaguc u	343	a*G*acuUcUCacccCuCaagcc*a*c	490
100538	g*a*agucUgGUGuccugaaacu	344	a*G*uuuCaGGacacCaGacuuc*u*c	491
100539	u*g*guguCcUGAaacugcaacu	345	a*G*uugCaGUuucaGgAcacca*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*ccuuCcUAGagcuuaagau	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*cgagGgGUAccagcugaau	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
100548	g*u*accaGcUGAauuacugcag	354	c*U*gcaGuAAuucaGcUgguac*c*c	501
100549	u*a*ccagCuGAAuuacugcagu	355	a*C*ugcAgUAauucAgCuggua*c*c	502

100550	a*c*cagcUgAAUuacugcagug	356	c*A*cugCaGUaauuCaGcuggu*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
100555	a*u*uacuGcAGUgggcagugcc	361	g*G*cacUgCCcacuGcAguaau*u*c	508
100556	g*g*cauuGcUGCcucuuuccau	362	a*U*ggaAaGAggcaGcAaugcc*u*g	509
100557	g*c*auugCuGCCucuuuccauu	363	a*A*uggAaAGaggcAgCaaugc*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
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*ucucCuCUAccuggaucau	368	a*U*gauCcAGguagAgGagaga*g*a	515
100563	u*c*uccuCuACCuggaucauaa	369	u*U*augAuCCagguAgAggaga*g*a	516
100564	c*u*ccucUaCCUggaucauaau	370	a*U*uauGaUCcaggUaGaggag*a*g	517
100565	u*a*ccugGaUCAuaauggcaau	371	a*U*ugcCaUUaugaUcCaggua*g*a	518
100566	c*c*uggaUcAUAauggcaaugu	372	a*C*auuGcCAuuauGaUccagg*u*a	519
100567	a*u*cauaAuGGCaauguggguca	373	u*G*accAcAUugccAuUaugau*c*c	520
100568	u*c*auaaUgGCAauguggucaa	374	u*U*gacCaCAuugcCaUuauga*u*c	521
100569	c*a*uaauGgCAAauguggucaag	375	c*U*ugaCcACauugCcAuuaug*a*u	522
100570	a*u*aaugGcAAUguggucaaga	376	u*C*uugAcCAcauuGcCauuau*g*a	523
100571	u*a*auggCaAUGuggucaagac	377	g*U*cuuGaCCacauUgCcauua*u*g	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
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*gguCuCUucacUcCaaagc*c*c	533
100581	c*a*accaCcUGGcaauaugacu	387	a*G*ucaUaUUgccaGgUgguug*u*u	534
100582	a*c*caccUgGCAauaugacuca	388	u*G*aguCaUAuugcCaGguggu*u*g	535
100583	c*a*ccugGcAAUaugacucacu	389	a*G*ugaGuCAuauuGcCaggug*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*aauUuUUcucuGcCuuccc*u*c	544
100592	a*g*ccucUcCCAagaugagaaa	398	u*U*ucuCaUCuuggGaGaggcu*a*a	545

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*uauCuGCuuccUcCucccc*u*c	548
100596	g*g*gaggAgGAAgcagauagau	402	a*U*cuaUcUGcuucCuCcuccc*c*u	549
100597	c*a*gaaaCaGGAgucaggaaaa	403	u*U*uucCuGAcuccUgUuucug*g*g	550
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*ugggAgACAagcauuuaua	407	u*A*uaaAuGCuuguCuCccagu*g*g	554
100602	u*g*ggagAcAAGcauuuauacu	408	a*G*uauAaAUgcuuGuCuccca*g*u	555
100603	g*g*gagaCaAGCauuuauacuu	409	a*A*guaUaAAugcuUgUcuccc*a*g	556
100604	g*a*caagCaUUUauacuuucuu	410	a*A*gaaAgUAuaaaUgCuuguc*u*c	557
100605	g*a*gccaCcGCGccuggcuuau	411	a*U*aagCcAGgcgcGgUggcuc*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
100608	c*g*cgccUgGCUuauacuuucu	414	a*G*aaaGuAUaagcCaGgcgcg*g*u	561
100609	g*c*gccuGgCUUauacuuucuu	415	a*A*gaaAgUAuaagCcAggcgc*g*g	562
100610	c*g*ccugGcUUAuacuuucuua	416	u*A*agaAaGUauaaGcCaggcg*c*g	563
100611	g*c*cuggCuUAUacuuucuuaa	417	u*U*aagAaAGuauaAgCcaggc*g*c	564
100612	c*c*uggcUuAUAcuuucuuaau	418	a*U*uaaGaAAguauAaGccagg*c*g	565
100613	u*g*gcuuAuACUuucuuaauaa	419	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g	566
100614	g*g*cuuaUaCUUucuuaauaaa	420	u*U*uauUaAGaaagUaUaagcc*a*g	567
100615	c*u*uauaCuUUCuuaauaaaaa	421	u*U*uuuAuUAagaaAgUauaag*c*c	568
100616	a*g*ggguGuCCAcaaagucaaa	422	u*U*ugaCuUUguggAcAccccu*g*a	569
100617	g*g*ggugUcCACaaagucaaag	423	c*U*uugAcUUugugGaCacccc*u*g	570
100618	u*c*auaaUaAUAcuaacauguu	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*aauUcAAaaggCaAauaac*a*u	573
100621	u*g*ccuuUuGAAuucucauuau	427	a*U*aauGaGAauucAaAaggca*a*a	574
100622	g*c*cuuuUgAAUucucauuauc	428	g*A*uaaUgAGaauuCaAaaggc*a*a	575
100623	c*c*uuuuGaAUUcucauuaucu	429	a*G*auaAuGAgaauUcAaaagg*c*a	576
100624	c*u*uuugAaUUCucauuaucuu	430	a*A*gauAaUGagaaUuCaaaag*g*c	577
100625	u*g*aauuCuCAUuaucuuaaaa	431	u*U*uuaAgAUaaugAgAauuca*a*a	578
100626	g*a*auucUcAUUaucuuaaaau	432	a*U*uuuAaGAuaauGaGaauuc*a*a	579
100627	c*c*guguGaCAUgugauuacau	433	a*U*guaAuCAcaugUcAcacgg*c*c	580
100628	u*g*ugacAuGUGauuacaucau	434	a*U*gauGuAAucacAuGucaca*c*g	581
100629	u*g*acauGuGAUuacaucaucu	435	a*G*augAuGUaaucAcAuguca*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*uucuGaCAUcauuguuaau	438	a*U*uaaCaAUgaugUcAgaaag*a*u	585
100633	g*a*caucAuUGUuaauggaaug	439	c*A*uucCaUUaacaAuGauguc*a*g	586
100634	g*u*uaauGgAAUgugugcuugu	440	a*C*aagCaCAcauuCcAuuaac*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’)

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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*.

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

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

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.

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

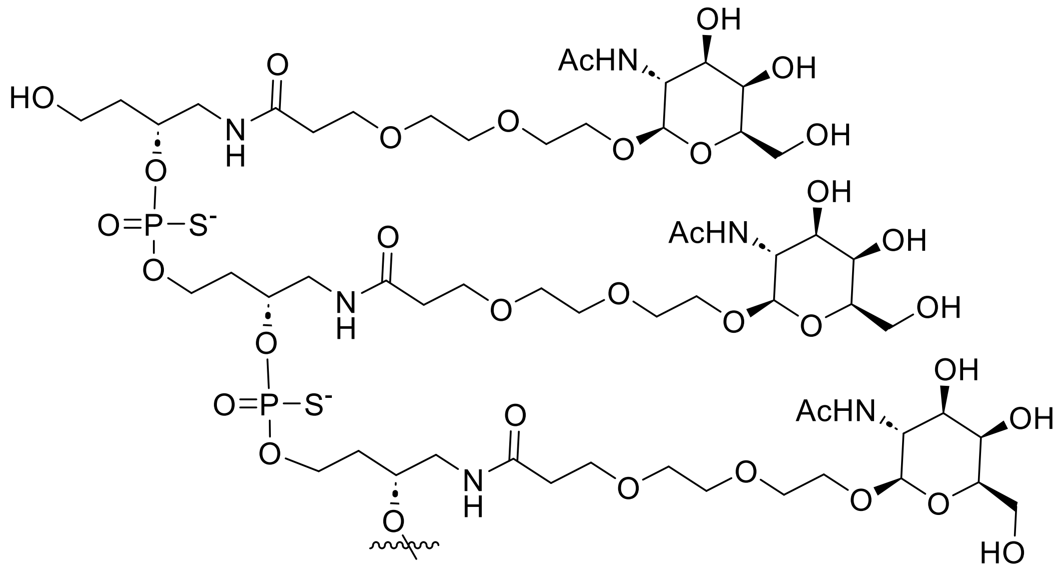
Ejemplo 4. Evaluación de la atenuación de INHBE humano con ARNip seleccionados en modelo de inyección hidrodinámica (HDI) en ratones *in vivo*

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.

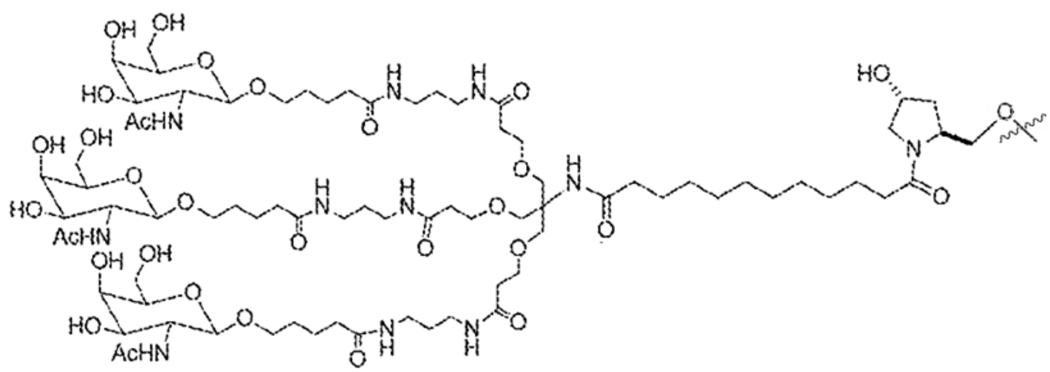
Las secuencias de hebras sentido y antisentido modificadas y no modificadas de los Compuestos 100329-100341 se resumen en las Tablas 6-7.

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.

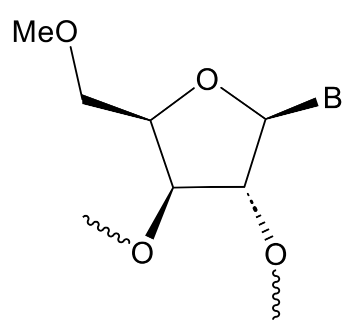
Tabla 6. Compuestos de ARNip de INHBE modificados, conjugados con tri-GalNAc6 o L96 ilustrativos, en donde la hebra sentido se conjuga con 5’-triGalNAc6, 3’-triGalNAc6 o 3’-L96 dirigidos al ARNm de INHBE.



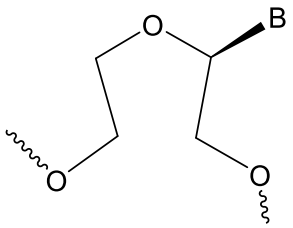
Tri-GalNAc6



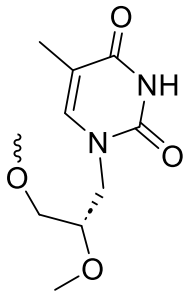
Ligando L96



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)



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



Ácido glicolnucleico (GNA)

ID del compuesto	Sentido 5'-3' (modificado)	SEQ ID NO:	Antisentido 5'-3' (modificado)	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*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c	618
100640	(L6)invdT*a*c*aagCaUUUaUacuuucuu*u*u	627	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c	634
100641	(L6)invdT*a*c*aagCaUUUaUacuu(tmU)cuu*u*(tmU)	628	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*u*c	635
100642	a*c*aagCaUUUaUacuuucu(tmU)(L6)	610	va*A*gaaAgUauaaaUgcuuguc*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*gucaCaGACuccacuucau(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	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	598
TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUUU	639	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	646
TACUCUUUGCUUGAGGAUCUUUU	640	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	647
ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU	590	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC	599
ACAAGCAUUUAUACUUUCUU	591	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	600
TACAAGCAUUUAUACUUUCUUUU	641	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	648
TACAAGCAUUUAUACUUUCUUUU	642	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	649
ACAAGCAUUUAUACUUUCUU	592	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC	601
GGCUUAUACUUUCUUAAUAA	593	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	602
TGGCUUAUACUUUCUUAAUAAUU	643	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	650
TGGCUUAUACUUUCUUAAUAAUU	594	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	603
GGCUUAUACUUUCUUAAUAA	644	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	651
CUGUCACAGACUCCACUUCAU	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

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

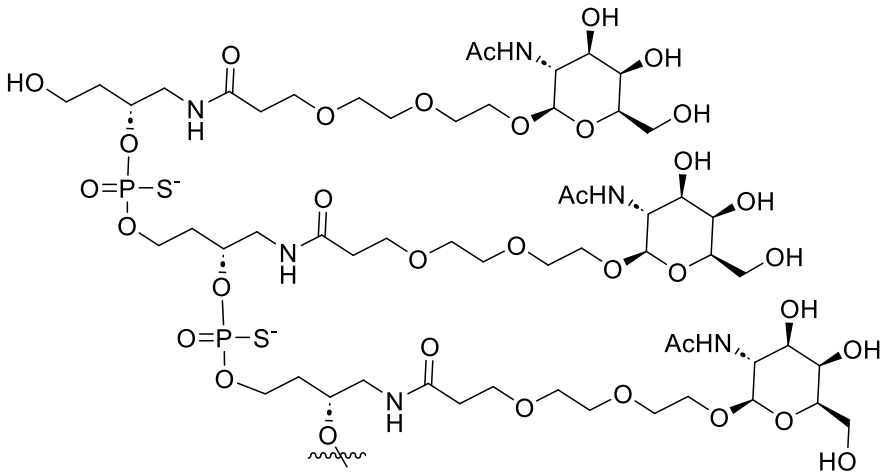
Ejemplo 5. Evaluación de la atenuación de INHBE humano con ARNip seleccionados en modelo de inyección hidrodinámica (HDI) en ratones *in vivo*

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. 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 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.

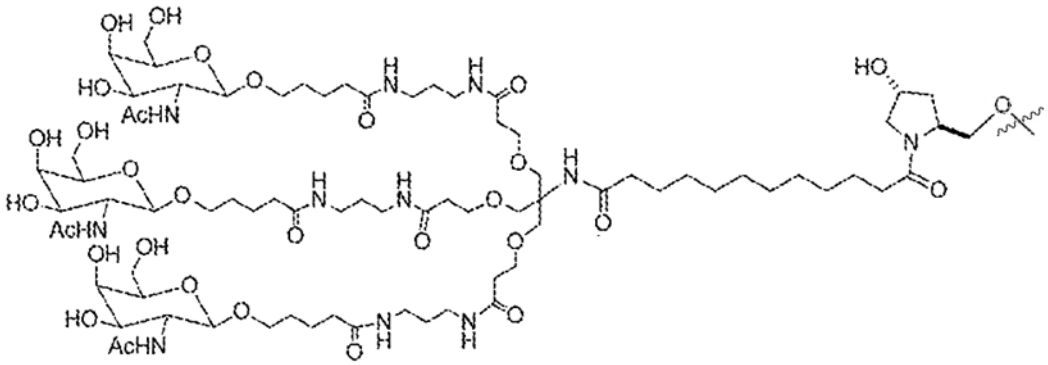
Las secuencias de hebra sentido y antisentido modificadas y no modificadas de los Compuestos 100643 y 100647-100657 se resumen en las Tablas 9-10.

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.

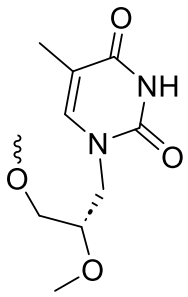
Tabla 9. Compuestos de ARNip de INHBE modificados, conjugados con tri-GalNAc6 o L96 ilustrativos, en donde la hebra sentido se conjuga con 3’-triGalNAc6 o 3’-L96 dirigidos al ARNm de INHBE.



Tri-GalNAc6



Ligando L96



Ácido glicolnucleico (GNA)

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*gucaCaGACuccacuucau(L96)	631	A*U*gadAg(Tgn)ggagucUgUgacag*u*a	638
100648	u*g*gcuuAuACUuucuuaauaa(L96)	653	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g	660

100649	u*u*ggagugAAGagaccaagau(L96)	654	vu*U*cUuGgUcucuuCaCuccaaag	661
100650	u*c*uuuccaUUCugccgucuuc(L96)	655	vu*A*aGaCgGcagaaUgGaaagagg	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*aAgUaUaaaugCuUgucuccc	664
100655	a*a*ugggcaCUUucuugucuga(L96)	615	vu*C*aGaCaAgaaagUgCccauuug	624
100656	a*g*agaccaAGAugaaguuucc(L96)	658	vu*G*aAaCuUcaucuuggucucuuc	665
100657	a*a*gaaguuCCCugguuuuucc(L96)	659	vu*G*aAaAaCcagggAaCuucuuag	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
UGGCUUAUACUUUCUUAAUAA	667	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG	675
UUGGAGUGAAGAGACCAAGAU	668	UUCUUGGUCUCUUCACUCCAAAG	676
UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUC	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
AAGAAGUUCCCUGGUUUUUCC	674	UGAAAAACCAGGGAACUUCUUAG	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
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
	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
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
1	Sentido 5'-3'	GGGUCAAGCACAGCUAUCCAU
2	Sentido 5'-3'	CACAGCUAUCCAUCAGAUGAU
3	Sentido 5'-3'	CAGCUAUCCAUCAGAUGAUCU
4	Sentido 5'-3'	AGCUAUCCAUCAGAUGAUCUA
5	Sentido 5'-3'	CUAUCCAUCAGAUGAUCUACU
6	Sentido 5'-3'	UAUCCAUCAGAUGAUCUACUU
7	Sentido 5'-3'	CCAUCAGAUGAUCUACUUUCA
8	Sentido 5'-3'	CUACUUUCAGCCUUCCUGAGU
9	Sentido 5'-3'	GACAAUAGAAGACAGGUGGCU
10	Sentido 5'-3'	GCAGUGGUGUCUGCUGUCACU
11	Sentido 5'-3'	CUCAUUGGCCCCCAGCAAUCA
12	Sentido 5'-3'	CUCCUGUGGGGGCUCCAAACU
13	Sentido 5'-3'	CUGGAGCUAGCCAAGCAGCAA
14	Sentido 5'-3'	UGGAGCUAGCCAAGCAGCAAA
15	Sentido 5'-3'	GGAGCUAGCCAAGCAGCAAAU
16	Sentido 5'-3'	GAGCUAGCCAAGCAGCAAAUC
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
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
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
41	Sentido 5'-3'	ACCACCUGUACCAUGCCCGCC
42	Sentido 5'-3'	CCACCUGUACCAUGCCCGCCU
43	Sentido 5'-3'	CACCUGUACCAUGCCCGCCUG
44	Sentido 5'-3'	CCACCCUUCCUGGCACUCUUU

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'	CCAUUACGUAGACUUCCAGGA
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'	GGCAUUGCUGCCUCUUUCCAU
70	Sentido 5'-3'	GCAUUGCUGCCUCUUUCCAUU
71	Sentido 5'-3'	CUCUUUCCAUUCUGCCGUCUU
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'	CCCAAAUGGGCACUUUCUUGU
99	Sentido 5'-3'	CAAAUGGGCACUUUCUUGUCU
100	Sentido 5'-3'	GGCACUUUCUUGUCUGAGACU
101	Sentido 5'-3'	CACUUUCUUGUCUGAGACUCU
102	Sentido 5'-3'	CUUGUCUGAGACUCUGGCUUA
103	Sentido 5'-3'	AGGGAAGGCAGAGAAAAAUUA
104	Sentido 5'-3'	GGGAAGGCAGAGAAAAAUUAC
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'	GCCUGGCUUAUACUUUCUUAA
125	Sentido 5'-3'	CCUGGCUUAUACUUUCUUAAU
126	Sentido 5'-3'	UGGCUUAUACUUUCUUAAUAA
127	Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUUCUUAAUAAA
128	Sentido 5'-3'	CUUAUACUUUCUUAAUAAAAA
129	Sentido 5'-3'	AGGGGUGUCCACAAAGUCAAA
130	Sentido 5'-3'	GGGGUGUCCACAAAGUCAAAG
131	Sentido 5'-3'	UCAUAAUAAUACUAACAUGUU
132	Sentido 5'-3'	ACUAACAUGUUAUUUGCCUUU

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
133	Sentido 5'-3'	GUUAUUUGCCUUUUGAAUUCU
134	Sentido 5'-3'	UGCCUUUUGAAUUCUCAUUAU
135	Sentido 5'-3'	GCCUUUUGAAUUCUCAUUAUC
136	Sentido 5'-3'	CCUUUUGAAUUCUCAUUAUCU
137	Sentido 5'-3'	CUUUUGAAUUCUCAUUAUCUU
138	Sentido 5'-3'	UGAAUUCUCAUUAUCUUAAAA
139	Sentido 5'-3'	GAAUUCUCAUUAUCUUAAAAU
140	Sentido 5'-3'	CCGUGUGACAUGUGAUUACAU
141	Sentido 5'-3'	UGUGACAUGUGAUUACAUCAU
142	Sentido 5'-3'	UGACAUGUGAUUACAUCAUCU
143	Sentido 5'-3'	GACAUGUGAUUACAUCAUCUU
144	Sentido 5'-3'	UCUUUCUGACAUCAUUGUUAA
145	Sentido 5'-3'	CUUUCUGACAUCAUUGUUAAU
146	Sentido 5'-3'	GACAUCAUUGUUAAUGGAAUG
147	Sentido 5'-3'	GUUAAUGGAAUGUGUGCUUGU
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
155	Antisentido 5'-3'	AGCCACCUGUCUUCUAUUGUCUG
156	Antisentido 5'-3'	AGUGACAGCAGACACCACUGCCA
157	Antisentido 5'-3'	UGAUUGCUGGGGGCCAAUGAGGG
158	Antisentido 5'-3'	AGUUUGGAGCCCCCACAGGAGGG
159	Antisentido 5'-3'	UUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGCA
160	Antisentido 5'-3'	UUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAGC
161	Antisentido 5'-3'	AUUUGCUGCUUGGCUAGCUCCAG
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
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'	AUUCAGCUGGUACCCCUCGGGCU
205	Antisentido 5'-3'	UAAUUCAGCUGGUACCCCUCGGG
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'	AUUGCCAUUAUGAUCCAGGUAGA
225	Antisentido 5'-3'	ACAUUGCCAUUAUGAUCCAGGUA
226	Antisentido 5'-3'	UGACCACAUUGCCAUUAUGAUCC
227	Antisentido 5'-3'	UUGACCACAUUGCCAUUAUGAUC
228	Antisentido 5'-3'	CUUGACCACAUUGCCAUUAUGAU
229	Antisentido 5'-3'	UCUUGACCACAUUGCCAUUAUGA
230	Antisentido 5'-3'	GUCUUGACCACAUUGCCAUUAUG
231	Antisentido 5'-3'	CGUCUUGACCACAUUGCCAUUAU
232	Antisentido 5'-3'	ACAUCCGUCUUGACCACAUUGCC
233	Antisentido 5'-3'	AUAUCUGGCACAUCCGUCUUGAC
234	Antisentido 5'-3'	CUAGCUGCAGCCACAGGCCUCCA
235	Antisentido 5'-3'	GCUAGCUGCAGCCACAGGCCUCC
236	Antisentido 5'-3'	UGCUAGCUGCAGCCACAGGCCUC
237	Antisentido 5'-3'	UUGCUAGCUGCAGCCACAGGCCU
238	Antisentido 5'-3'	CUUGCUAGCUGCAGCCACAGGCC
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'	UAAUUUUUCUCUGCCUUCCCUCC
250	Antisentido 5'-3'	GUAAUUUUUCUCUGCCUUCCCUC
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'	GGAACUUCUUAGGCUUAGUGCCU
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'	UUUGACUUUGUGGACACCCCUGA
276	Antisentido 5'-3'	CUUUGACUUUGUGGACACCCCUG
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'	CAUUCCAUUAACAAUGAUGUCAG
293	Antisentido 5'-3'	ACAAGCACACAUUCCAUUAACAA
294	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*gucaAgCACagcuauccau
295	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*cagcUaUCCaucagaugau
296	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*gcuaUcCAUcagaugaucu
297	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*cuauCcAUCagaugaucua
298	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*auccAuCAGaugaucuacu
299	Sentido 5'-3' (modificado)	u*a*uccaUcAGAugaucuacuu
300	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*aucaGaUGAucuacuuuca
301	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*acuuUcAGCcuuccugagu
302	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caauAgAAGacagguggcu
303	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*agugGuGUCugcugucacu
304	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*cauuGgCCCccagcaauca
305	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ccugUgGGGgcuccaaacu
306	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*ggagCuAGCcaagcagcaa
307	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*gagcUaGCCaagcagcaaa

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
308	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*agcuAgCCAagcagcaaau
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
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*cugaCcAGAgcccuccgga
318	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*ugacCaGAGcccuccggag
319	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*gaccAgAGCccuccggaga
320	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*accaGaGCCcuccggagac
321	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*ccagAgCCCuccggagacu
322	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*cagaGcCCUccggagacua
323	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ggaaUgGGGaggaggucau
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*guccCaCCAccuguaccau
328	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ucccAcCACcuguaccaug
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
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*ccugUaCCAugcccgccug
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*acucUuUGCuugaggaucu
341	Sentido 5'-3' (modificado)	c*a*cucuUuGCUugaggaucuu
342	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*agugGcUUGaggggugaga
343	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuugAgGGGugagaagucu
344	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*agucUgGUGuccugaaacu
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*ccagCuGAAuuacugcagu
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*ugaaUuACUgcagugggca
360	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*gaauUaCUGcagugggcag
361	Sentido 5'-3' (modificado)	a*u*uacuGcAGUgggcagugcc
362	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cauuGcUGCcucuuuccau
363	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*auugCuGCCucuuuccauu
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*cauaAuGGCaauguggguca
374	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*auaaUgGCAauguggucaa
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*uuugGaGUGaagagaccaa
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*acccAaAUGggcacuuucu
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*ucucCcAAGaugagaaagu
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*gaaaCaGGAgucaggaaaa
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*caagCaUUUauacuuucuu
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*cgccUgGCUuauacuuucu
415	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*gccuGgCUUauacuuucuu
416	Sentido 5'-3' (modificado)	c*g*ccugGcUUAuacuuucuua
417	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*cuggCuUAUacuuucuuaa
418	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*uggcUuAUAcuuucuuaau
419	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*gcuuAuACUuucuuaauaa
420	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuuaUaCUUucuuaauaaa
421	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uauaCuUUCuuaauaaaaa
422	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*ggguGuCCAcaaagucaaa
423	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*ggugUcCACaaagucaaag
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*ccuuUuGAAuucucauuau
428	Sentido 5'-3' (modificado)	g*c*cuuuUgAAUucucauuauc
429	Sentido 5'-3' (modificado)	c*c*uuuuGaAUUcucauuaucu
430	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uuugAaUUCucauuaucuu
431	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*aauuCuCAUuaucuuaaaa
432	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*auucUcAUUaucuuaaaau
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*caugUgAUUacaucaucuu
437	Sentido 5'-3' (modificado)	u*c*uuucUgACAucauuguuaa
438	Sentido 5'-3' (modificado)	c*u*uucuGaCAUcauuguuaau
439	Sentido 5'-3' (modificado)	g*a*caucAuUGUuaauggaaug

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
440	Sentido 5'-3' (modificado)	g*u*uaauGgAAUgugugcuugu
441	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*ggaUaGCugugCuUgaccc*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
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*aggAuUUgcugCuUggcua*g*c
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
470	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gacCuCCucccCaUucccu*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*gguAcAGguggUgGgaccg*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
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
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*uugCaGUuucaGgAcacca*g*a
493	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*guuGcAGuuucAgGacacc*a*g
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*uggCuCGgaucUuAagcuc*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
501	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*gcaGuAAuucaGcUgguac*c*c
502	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*ugcAgUAauucAgCuggua*c*c
503	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*cugCaGUaauuCaGcuggu*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
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*uggAaAGaggcAgCaaugc*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
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
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*cuuGaCCacauUgCcauua*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
528	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*agcUgCAgccaCaGgccuc*c*a
529	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*C*uagCuGCagccAcAggccu*c*c
530	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*cuaGcUGcagcCaCaggcc*u*c
531	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gcuAgCUgcagCcAcaggc*c*u
532	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*ugcUaGCugcaGcCacagg*c*c
533	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*gguCuCUucacUcCaaagc*c*c
534	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucaUaUUgccaGgUgguug*u*u
535	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*G*aguCaUAuugcCaGguggu*u*g
536	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ugaGuCAuauuGcCaggug*g*u
537	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aaaGuGCccauUuGggucc*c*a
538	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aagAaAGugccCaUuuggg*u*c
539	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*acaAgAAagugCcCauuug*g*g
540	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*ucuCaGAcaagAaAgugcc*c*a
541	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aguCuCAgacaAgAaagug*c*c
542	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*agcCaGAgucuCaGacaag*a*a
543	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*auuUuUCucugCcUucccu*c*c
544	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*U*aauUuUUcucuGcCuuccc*u*c
545	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*ucuCaUCuuggGaGaggcu*a*a
546	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*uuuCuCAucuuGgGagagg*c*u
547	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*gacUuUCucauCuUgggag*a*g
548	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*C*uauCuGCuuccUcCucccc*u*c
549	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*cuaUcUGcuucCuCcuccc*c*u
550	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uucCuGAcuccUgUuucug*g*g
551	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*G*aacUuCUuaggCuUagugc*c*u
552	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*augCuUGucucCcAguggg*u*c
553	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*aauGcUUgucuCcCagugg*g*u
554	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*uaaAuGCuuguCuCccagu*g*g
555	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uauAaAUgcuuGuCuccca*g*u
556	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*guaUaAAugcuUgUcuccc*a*g
557	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gaaAgUAuaaaUgCuuguc*u*c
558	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*aagCcAGgcgcGgUggcuc*a*c
559	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*uauAaGCcaggCgCggugg*c*u
560	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*aguAuAAgccaGgCgcggu*g*g
561	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aaaGuAUaagcCaGgcgcg*g*u
562	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gaaAgUAuaagCcAggcgc*g*g
563	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*A*agaAaGUauaaGcCaggcg*c*g
564	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*aagAaAGuauaAgCcaggc*g*c
565	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uaaGaAAguauAaGccagg*c*g
566	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g
567	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uauUaAGaaagUaUaagcc*a*g
568	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uuuAuUAagaaAgUauaag*c*c
569	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*ugaCuUUguggAcAccccu*g*a
570	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*U*uugAcUUugugGaCacccc*u*g
571	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*cauGuUAguauUaUuauga*a*a

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
572	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*aggCaAAuaacAuGuuagu*a*u
573	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*aauUcAAaaggCaAauaac*a*u
574	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*aauGaGAauucAaAaggca*a*a
575	Antisentido 5'-3' (modificado)	g*A*uaaUgAGaauuCaAaaggc*a*a
576	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*auaAuGAgaauUcAaaagg*c*a
577	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gauAaUGagaaUuCaaaag*g*c
578	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*uuaAgAUaaugAgAauuca*a*a
579	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uuuAaGAuaauGaGaauuc*a*a
580	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*guaAuCAcaugUcAcacgg*c*c
581	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*gauGuAAucacAuGucaca*c*g
582	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*G*augAuGUaaucAcAuguca*c*a
583	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*A*gauGaUGuaauCaCauguc*a*c
584	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*aacAaUGauguCaGaaaga*u*g
585	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*U*uaaCaAUgaugUcAgaaag*a*u
586	Antisentido 5'-3' (modificado)	c*A*uucCaUUaacaAuGauguc*a*g
587	Antisentido 5'-3' (modificado)	a*C*aagCaCAcauuCcAuuaac*a*a
588	>NM_031479.5 Subunidad beta E de la inhibina (INHBE) de Homo sapiens, ARNm	AGTAGCCAGACATGAGCTGTGAGGGTCAA GCACAGCTATCCATCAGATGATCTACTTTC AGCCTTCCTGAGTCCCAGACAATAGAAGA CAGGTGGCTGTACCCTTGGCCAAGGGTAG GTGTGGCAGTGGTGTCTGCTGTCACTGTGC CCTCATTGGCCCCCAGCAATCAGACTCAAC AGACGGAGCAACTGCCATCCGAGGCTCCT GAACCAGGGCCATTCACCAGGAGCATGCG GCTCCCTGATGTCCAGCTCTGGCTGGTGCT GCTGTGGGCACTGGTGCGAGCACAGGGGA CAGGGTCTGTGTGTCCCTCCTGTGGGGGCT CCAAACTGGCACCCCAAGCAGAACGAGCT CTGGTGCTGGAGCTAGCCAAGCAGCAAAT CCTGGATGGGTTGCACCTGACCAGTCGTCC CAGAATAACTCATCCTCCACCCCAGGCAG CGCTGACCAGAGCCCTCCGGAGACTACAG CCAGGGAGTGTGGCTCCAGGGAATGGGGA GGAGGTCATCAGCTTTGCTACTGTCACAGA CTCCACTTCAGCCTACAGCTCCCTGCTCAC TTTTCACCTGTCCACTCCTCGGTCCCACCA CCTGTACCATGCCCGCCTGTGGCTGCACGT GCTCCCCACCCTTCCTGGCACTCTTTGCTT GAGGATCTTCCGATGGGGACCAAGGAGGA GGCGCCAAGGGTCCCGCACTCTCCTGGCTG AGCACCACATCACCAACCTGGGCTGGCAT ACCTTAACTCTGCCCTCTAGTGGCTTGAGG GGTGAGAAGTCTGGTGTCCTGAAACTGCA ACTAGACTGCAGACCCCTAGAAGGCAACA GCACAGTTACTGGACAACCGAGGCGGCTC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		TTGGACACAGCAGGACACCAGCAGCCCTT CCTAGAGCTTAAGATCCGAGCCAATGAGC CTGGAGCAGGCCGGGCCAGGAGGAGGACC CCCACCTGTGAGCCTGCGACCCCCTTATGT TGCAGGCGAGACCATTACGTAGACTTCCA GGAACTGGGATGGCGGGACTGGATACTGC AGCCCGAGGGGTACCAGCTGAATTACTGC AGTGGGCAGTGCCCTCCCCACCTGGCTGGC AGCCCAGGCATTGCTGCCTCTTTCCATTCT GCCGTCTTCAGCCTCCTCAAAGCCAACAAT CCTTGGCCTGCCAGTACCTCCTGTTGTGTC CCTACTGCCCGAAGGCCCCTCTCTCTCCTC TACCTGGATCATAATGGCAATGTGGTCAA GACGGATGTGCCAGATATGGTGGTGGAGG CCTGTGGCTGCAGCTAGCAAGAGGACCTG GGGCTTTGGAGTGAAGAGACCAAGATGAA GTTTCCCAGGCACAGGGCATCTGTGACTGG AGGCATCAGATTCCTGATCCACACCCCAAC CCAACAACCACCTGGCAATATGACTCACTT GACCCCTATGGGACCCAAATGGGCACTTTC TTGTCTGAGACTCTGGCTTATTCCAGGTTG GCTGATGTGTTGGGAGATGGGTAAAGCGT TTCTTCTAAAGGGGTCTACCCAGAAAGCAT GATTTCCTGCCCTAAGTCCTGTGAGAAGAT GTCAGGGACTAGGGAGGGAGGGAGGGAA GGCAGAGAAAAATTACTTAGCCTCTCCCA AGATGAGAAAGTCCTCAAGTGAGGGGAGG AGGAAGCAGATAGATGGTCCAGCAGGCTT GAAGCAGGGTAAGCAGGCTGGCCCAGGGT AAGGGCTGTTGAGGTACCTTAAGGGAAGG TCAAGAGGGAGATGGGCAAGGCGCTGAGG GAGGATGCTTAGGGGACCCCCAGAAACAG GAGTCAGGAAAATGAGGCACTAAGCCTAA GAAGTTCCCTGGTTTTTCCCAGGGGACAGG ACCCACTGGGAGACAAGCATTTATACTTTC TTTCTTCTTTTTTATTTTTTTGAGATCGAGT CTCGCTCTGTCACCAGGCTGGAGTGCAGTG ACACGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCGTC TCCTGGGTTCAAGTGATTCTTCTGCCTCAG CCTCCCGAGCAGCTGGGATTACAGGCGCC CACTAATTTTTGTATTCTTAGTAGAAACGA GGTTTCAACATGTTGGCCAGGATGGTCTCA ATCTCTTGACCTCTTGATCCACCCGACTTG GCCTCCCGAAGTGATGAGATTATAGGCGT GAGCCACCGCGCCTGGCTTATACTTTCTTA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		ATAAAAAGGAGAAAGAAAATCAACAAAT GTGAGTCATAAAGAAGGGTTAGGGTGATG GTCCAGAGCAACAGTTCTTCAAGTGTACTC TGTAGGCTTCTGGGAGGTCCCTTTTCAGGG GTGTCCACAAAGTCAAAGCTATTTTCATAA TAATACTAACATGTTATTTGCCTTTTGAAT TCTCATTATCTTAAAATTGTATTGTGGAGT TTTCCAGAGGCCGTGTGACATGTGATTACA TCATCTTTCTGACATCATTGTTAATGGAAT GTGTGCTTGTA
589	Sentido 5'-3'	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU
590	Sentido 5'-3'	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUU
591	Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUUCUU
592	Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUUCUU
593	Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUUCUUAAUAA
594	Sentido 5'-3'	TGGCUUAUACUUUCUUAAUAAUU
595	Sentido 5'-3'	ACAAGCAUUUAUACUUUCUUU
596	Sentido 5'-3'	UGAAGAGACCAAGAUGAAGUU
597	Sentido 5'-3'	AGAGACCAAGAUGAAGUUUCC
598	Antisentido 5'-3'	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC
599	Antisentido 5'-3'	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC
600	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
601	Antisentido 5'-3'	AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC
602	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
603	Antisentido 5'-3'	UUAUUAAGAAAGUAUAAGCCAGG
604	Antisentido 5'-3'	UAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU
605	Antisentido 5'-3'	UACUUCAUCUUGGUCUCUUCACU
606	Antisentido 5'-3'	UGAAACUUCAUCUUGGUCUCUUC
607	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*ucuUuGCUuGaggaucuu
608	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cu(tmU)
609	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*aagCaUUUaUacuuucuu
610	Sentido 5'-3' (modificado)	a*c*aagCaUUUaUacuuucu(tmU)
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*aagcauUUAuacuuucuuu
614	Sentido 5'-3' (modificado)	u*g*aagagaCCAagaugaaguu
615	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*agaccaAGAugaaguuucc
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
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*ucuUuGCUuGaggaucuu*u*u
626	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*ucuUuGCUuGagga(utU)cuu*u*(tmU)
627	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*aagCaUUUaUacuuucuu*u*u
628	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*a*c*aagCaUUUaUacuu(tmU)cuu*u*(tmU)
629	Sentido 5'-3' (modificado)	invdT*g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa*u*u
630	Sentido 5'-3' (modificado)	g*g*cuuAuACUuUcuuaauaa
631	Sentido 5'-3' (modificado)	C*u*gucaCaGACuccacuucau(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'	TGGCUUAUACUUUCUUAAUAAUU
644	Sentido 5'-3'	GGCUUAUACUUUCUUAAUAA
645	Sentido 5'-3'	CUGUCACAGACUCCACUUCAU
646	Antisentido 5'-3'	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC
647	Antisentido 5'-3'	AAGAUCCUCAAGCAAAGAGUGCC
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*gcuuAuACUuucuuaauaa
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*gacaagCAUuuauacuuuc
658	Sentido 5'-3' (modificado)	a*g*agaccaAGAugaaguuucc
659	Sentido 5'-3' (modificado)	a*a*gaaguuCCCugguuuuucc
660	Antisentido 5'-3' (modificado)	u*U*auuAaGAaaguAuAagcca*g*g
661	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*U*cUuGgUcucuuCaCuccaaag
662	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aGaCgGcagaaUgGaaagagg
663	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aGuAuAaaugcUuGucuccca
664	Antisentido 5'-3' (modificado)	vu*A*aAgUaUaaaugCuUgucuccc
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'	UGGCUUAUACUUUCUUAAUAA
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'	AAGAAGUUCCCUGGUUUUUCC
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'	UGAAAAACCAGGGAACUUCUUAG

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.