

AGENTES DE INTERFERENCIA DE ARN DE PPP1R15B

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato XML ST.26. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado 30554_WO.xml creado el 10 de septiembre de 2024 y tiene un tamaño de 2,26 megabytes. La información del listado de secuencias en el formato XML ST.26 se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

El gen PPP1R15B codifica la subunidad reguladora 15B de proteína fosfatasa 1 (también conocida como represora constitutiva de fosforilación eIF2 α o CrEP), que es una subunidad crítica del complejo fosfatasa que promueve la desfosforilación del factor de iniciación de la traducción eucariota 2A (eIF2 α). eIF2 α es un componente central de una respuesta integrada al estrés (ISR, por sus siglas en inglés), un sistema de señalización intracelular evolutivamente conservado que ayuda a la célula, tejido, organismo a adaptarse a diferentes condiciones ambientales y patológicas y restablecer el equilibrio (Mauro Costa-Mattioli y Peter Walter, Science. 2020;368(6489): eaat5314). La ablación de PPP1R15B /CrEP provoca fosforilación constitutiva de eIF2 α en el hígado, lo que lleva a la activación del programa transcripcional del factor de transcripción de activación 4 (ATF4) (Xu, et al., Hepatology. 2018; 68(6): 2167–2181).

Se ha observado activación del ISR en enfermedades metabólicas incluyendo diabetes, esteatosis hepática, esteatohepatitis y obesidad. Se ha reportado que la ablación de PPP1R15B/CrEP provoca fosforilación constitutiva de eIF2 α en el

hígado, lo que lleva a la activación del programa transcripcional de ATF4 (Xu, et al., Hepatology. 2018; 68(6): 2167–2181). Los ratones inactivos de PPP1R15B/CrEP específico del hígado exhibieron un marcado pardeamiento del tejido adiposo blanco, aumento del gasto energético y sensibilidad a la insulina (Xu, et al., Hepatology. 2018; 5 68(6): 2167–2181).

La interferencia de ARN (iARN) es un mecanismo regulador altamente conservado en el que las moléculas de ARN participan en la supresión de la expresión génica, con especificidad de secuencia, por parte de moléculas de ARN bicatenario (ARNbc) (Fire et al., Nature 391:806-811, 1998).

10 Sigue existiendo la necesidad de agentes terapéuticos que puedan inhibir o ajustar la expresión de PPP1R15B/CrEP para tratar trastornos metabólicos asociados a PPP1R15B, p. ej., mediante la utilización de iARN.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B y
15 composiciones que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B. También se proporcionan en la presente métodos para usar los agentes de iARN de PPP1R15B o composiciones que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B para tratar un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2 (T2D, por sus siglas en inglés), o esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en
20 inglés), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), dislipidemia, o síndrome metabólico en un sujeto.

En un aspecto, en la presente se proporciona un agente de iARN de PPP1R15B que comprende una cadena codificante y cadena no codificante, en donde

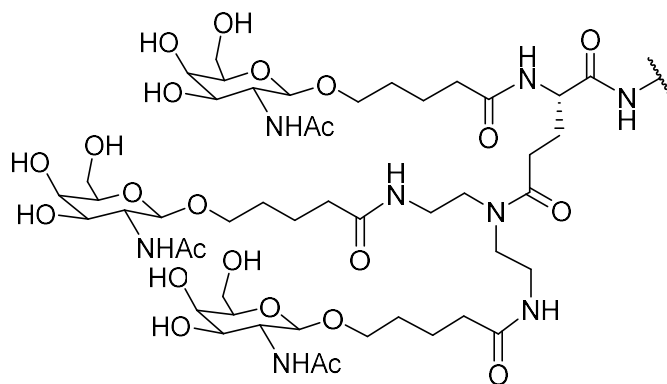
la cadena codificante y la cadena no codificante forman un dúplex, y en donde la cadena no codificante es complementaria a una región de ARNm de PPP1R15B. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de iARN de PPP1R15B que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la

5 cadena codificante y la cadena no codificante forman una hélice bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la cadena no codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de

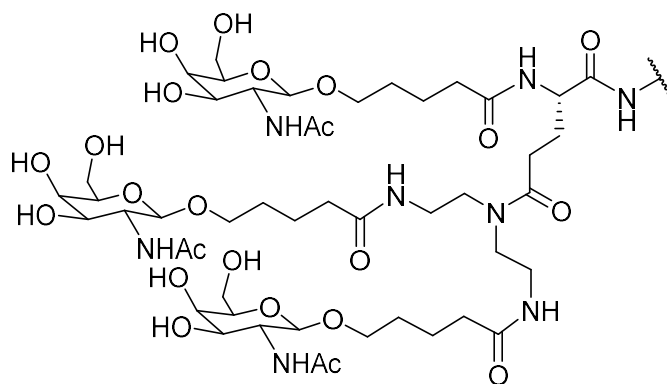
10 la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante se une a una porción de

15 suministro, p. ej., un lípido o un carbohidrato. En algunas modalidades, la porción de suministro se une al extremo 3' de la cadena codificante, opcionalmente a través de un enlazador (L). En algunas modalidades, la porción de suministro comprende una porción de GalNAc (N-acetilgalactosamina). En algunas modalidades, la porción de suministro comprende la Fórmula (II) (Ac significa acetil):



En otro aspecto, se proporcionan en la presente un agente de iARN de PPP1R15B que comprende la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena no codificante es complementaria al ARNm de PPP1R15B, en donde L es un enlazador, u opcionalmente está ausente, y en donde D es una porción de suministro que comprende la Fórmula (II):



En las Tablas 1 y 2 se proporcionan secuencias ilustrativas de cadena codificante y cadena no codificante del ARNbc del agente de iARN de PPP1R15B. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de ácido

nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2-80, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

- 5 En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la cadena no codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos
- 10 modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

- En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la
- 15 cadena no codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 1-79, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

- 20 En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 93, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 172;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 123, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 202;
- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 125, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 204;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 129, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 208;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 132, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 211;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 136, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 215; y
- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 157, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 236,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

Los agentes de iARN de PPP1R15B descritos en la presente pueden incluir modificaciones. Las modificaciones pueden realizarse en uno o más nucleótidos de la cadena codificante y/o cadena no codificante o en los enlaces internucleotídicos. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un desoxinucleótido 2' (ADN) o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 7, 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 6, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 9, 10, 11 desde el extremo 5'

de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, p. ej., en las posiciones 2, 5, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 5, 8, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 3, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

En algunas modalidades, el extremo 5' de la cadena no codificante tiene un 5' fosfato o un 5'-vinilfosfonato (5'-VP).

En algunas modalidades, la cadena codificante o la cadena no codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen cada una cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato y la cadena no codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato.

En la Tabla 3 se proporcionan secuencias ilustrativas de ácido nucleico de cadena codificante y cadena no codificante modificadas del agente de iARN de PPP1R15B. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la

5 cadena no codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 80-186.

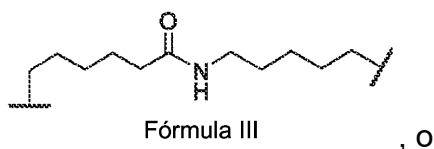
En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 251, y la cadena no codificante comprende una
- 10 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 340;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 281, y la cadena no codificante comprende una
- segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 370;
- 15 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 283, y la cadena no codificante comprende una
- segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 372;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 287, y la cadena no codificante comprende una
- 20 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 376;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 290, y la cadena no codificante comprende una
- segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 379;

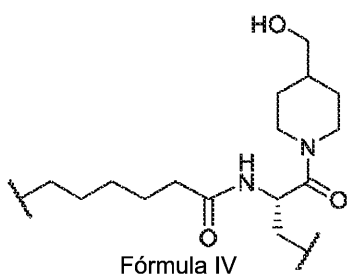
(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 294, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 383; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 315, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 404.

En algunas modalidades, L (enlazador) está presente y comprende la Fórmula (III) o Fórmula (IV):



, O



En otro aspecto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un medio para reducir la expresión de PPP1R15B en una célula y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan métodos para tratar un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, y tal

5 método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un agente de iARN de PPP1R15B o una composición farmacéutica descrita en la presente. En algunas modalidades, el agente de iARN de PPP1R15B o la composición farmacéutica se administra al paciente por vía intravenosa o subcutánea. En algunas modalidades, tales métodos comprenden además administrar un segundo agente terapéutico (p. ej., una

10 incretina) al paciente.

También se proporcionan en la presente, métodos para reducir la expresión de PPP1R15B en una célula, tales métodos que comprenden: introducir un agente de iARN de PPP1R15B descrito en la presente en la célula; e incubar la célula durante un tiempo suficiente para la degradación del ARNm de PPP1R15B, y así reducir la

15 expresión de PPP1R15B en la célula.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B o las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B para usar en una terapia. También se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de

20 PPP1R15B para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico. También se proporcionan en la presente usos de agentes de iARN de

PPP1R15B en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de cambio de peso corporal en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO, por sus siglas en inglés) hasta el día 11 después de una dosis única de un agente de iARN de PPP1R15B (ARNbc núm. 122), un agonista de GLP-1R diario, o una combinación del agente de iARN de PPP1R15B (ARNbc núm. 122) y agonista de GLP-1R diario.

10

La Figura 2 es un gráfico lineal que ilustra el gasto de energía en ratones DIO hasta el día 10 después de una dosis única de un agente de iARN de PPP1R15B (ARNbc núm. 122) en comparación con el vehículo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

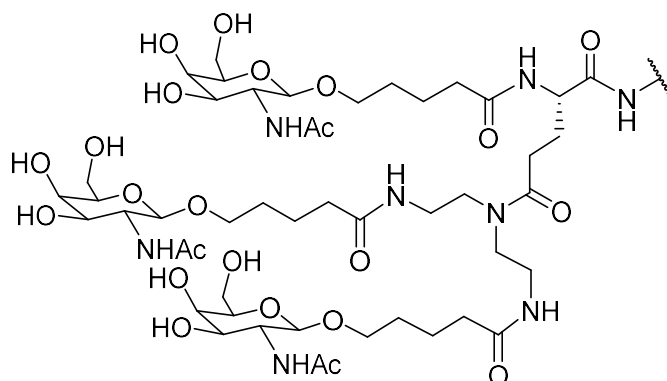
En la presente se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B y composiciones que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B. También se proporcionan en la presente métodos para usar los agentes de iARN de PPP1R15B o composiciones que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B para tratar un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico en un sujeto.

En un aspecto, en la presente se proporciona un agente de iARN de PPP1R15B que comprende una cadena codificante y cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un dúplex, y en donde la cadena no codificante es complementaria a una región de ARNm de PPP1R15B. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen cada una, una longitud de 15-30 nucleótidos, p. ej., tienen una longitud de 20-25 nucleótidos. En algunas modalidades, en la presente se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B que comprenden una cadena codificante de 21 nucleótidos y una cadena no codificante de 23 nucleótidos. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de PPP1R15B pueden tener extremos no apareados en el extremo 5' o en el extremo 3' (es decir, extremo no apareado en 5' o extremo no apareado en 3'). Por ejemplo, la cadena codificante y la cadena no codificante pueden tener extremos no apareados en 5' o 3' de 1 a 5 nucleótidos.

En las Tablas 1 y 2 se proporcionan secuencias ilustrativas de cadena codificante y cadena no codificante del agente de iARN de PPP1R15B.

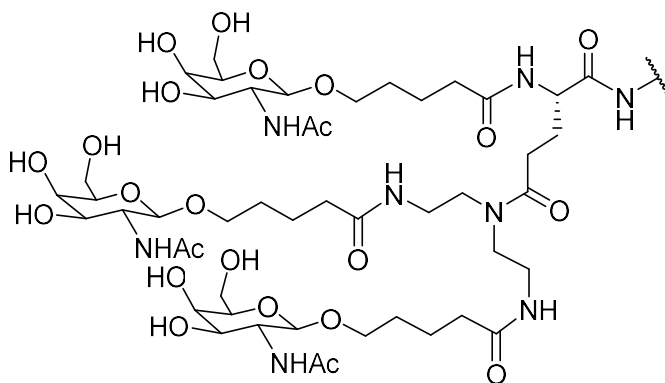
En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de iARN de PPP1R15B que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman una hélice bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la cadena no codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante se une a una porción de suministro, p. ej., un lípido o un carbohidrato. la porción de suministro puede facilitar la entrada del agente de iARN en las células. En algunas modalidades, la porción de suministro se une al extremo 3' de la cadena codificante, opcionalmente a través de un enlazador. En algunas modalidades, la porción de suministro comprende una porción de GalNAc (N-acetilgalactosamina). En algunas modalidades, la porción de suministro comprende la Fórmula (II) (Ac significa acetyl):



En otro aspecto, se proporcionan en la presente un agente de iARN de PPP1R15B que comprende la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la

5 cadena no codificante es complementaria al ARNm de PPP1R15B, en donde L es un enlazador, u opcionalmente está ausente, y en donde D es una porción de suministro que comprende la Fórmula (II):



10

En las Tablas 1 y 2 se proporcionan secuencias ilustrativas de cadena codificante y cadena no codificante del ARNbc del agente de iARN de PPP1R15B. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2-80, en

15 donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la

cadena no codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la cadena no codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 1-79, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 93, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 172;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de

ident.: 123, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 202;

5 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 125, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 204;

10 (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 129, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 208;

15 (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 132, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 211;

20 (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 136, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 215; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 157, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 236,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 93, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 172;

(b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 123, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 202;

- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 125, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 204;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 129, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 208;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 132, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 211;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 136, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 215; y
- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 157, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de

ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la
sec. con núm. de ident.: 236,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena
no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

- 5 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la
cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante
comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que
consiste en:

- 10 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de
la sec. con núm. de ident.: 93, y la cadena no codificante comprende una
segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 172;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de
la sec. con núm. de ident.: 123, y la cadena no codificante comprende una
15 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 202;
- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de
la sec. con núm. de ident.: 125, y la cadena no codificante comprende una
segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 204;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de
20 la sec. con núm. de ident.: 129, y la cadena no codificante comprende una
segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 208;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 132, y la cadena no codificante comprende una

segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 211;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de

5 la sec. con núm. de ident.: 136, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 215; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de

sec. con núm. de ident.: 157, y la cadena no codificante comprende una

segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 236,

10 en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena

no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

15 **Tabla 1: Secuencias ilustrativas de cadena codificante de agentes de iARN de PPP1R15B**

Sec. con núm. de ident.	Cadena codificante (5' a 3')	Posición de inicio de la región diana del transcrito de PPP1R15B humano NM_032833.5) (sec. con núm. de ident.: 1)	Posición de inicio de la región diana del transcrito de PPP1R15B de ratón NM_133819.3 (sec. con núm. de ident.: 425)
2	UACGUGUAACGUGGAGAU	N/D	5477
3	GAUGAAGCAGAGAAUCUU	2048	2172
4	UGUAUAUAAUUAUUAACU	N/D	5515
5	GGCACACACCAUUAUGCC	N/D	4079
6	AGCAGUCUGUUUUGUGAA	N/D	1683

7	GAAGUUGCCAUUGGCUAC	N/D	2568
8	UAAUGGGCUUUUAUGGGUU	N/D	3499
9	GGUGUCCCCUGCUGCAGA	N/D	1598
10	UCUGAAUCAGACGUGGAA	N/D	1923
11	UUAUAUUUUGGGAGGCGC	1687	1814
12	GUUUGGCUUGCACAUGGC	N/D	3937
13	GACUGGGAAAGCGGGGUU	N/D	4046
14	AGAAACGAAUUCAAGAAA	2424	2548
15	AAGAUAAUGGCUAUCAUA	N/D	1513
16	GCUAACAAAGGGCAAGAG	N/D	1479
17	CGGUCGCCACCGCUUGCG	N/D	365
18	GGAAACGCCGCCGUCGUC	N/D	252
19	CGAUCGCACGCCUGCUCU	N/D	660
20	AUGGACCCACAACAUUGC	N/D	1560
21	CUUCUGGAGGCAGGGGCU	N/D	3084
22	UAACUAAUCUGUAAAUUG	5210	5528
23	UCCGCCUCUCGGGAGGCA	N/D	44
24	CGGGAGGAAUCUGCCGCU	N/D	897
25	AACUAGGGGGUAAUUUGG	N/D	4266
26	UCUUUUUAAGAUUUUCC	N/D	3991
27	GAGAAGCAAAGCAGAAAG	N/D	4478
28	AACGCACAGGGCCCGGAA	N/D	593
29	CGCACGCCUGCUCUUCGG	N/D	664
30	GCGGCCAUUUUGAGCUUC	632	161
31	GAACUCCGCUCUGCCCGA	N/D	716
32	UGGACAUGUUUUUAAAGA	N/D	2750
33	ACCAUAGUUCGGGGAGG	2007	2131
34	CGGAGCCCACUGAGAAAA	N/D	1621
35	GCCGUUGCGGGCAGAGAU	N/D	1367
36	GCCUCUUCUGAGGCUACA	N/D	2298
37	CGCCUCUCUCUACAGAAG	N/D	1411
38	GCAAACUGUCCAUUUGGA	N/D	4134
39	GUGAGGCAAGUCCGCCUC	N/D	34

40	UCUCUGUAGCUUUCAAGA	N/D	4188
41	ACCAGAUGGCUAGAUUUU	686	843
42	CUUACUUUCUUGUAAGGC	2215	2339
43	UCACCUUUGGAACUCUUU	1831	1958
44	GAAACGAAUUCAAGAAAC	2425	2549
45	UUUGCACUUUCAAAACGU	2850	3064
46	UAUUAUAUAAGUGGUGAU	2354	2478
47	UAAGUGGUGAUGAGGAUC	2361	2485
48	CAACAAACUGAUAGAUUA	1672	1799
49	AUGGAUGCAGGUUCCAGA	2409	2533
50	GAGUAUUAUAUAAGUGGU	2351	2475
51	GCAGGUUCCAGAAACGAA	2415	2539
52	ACUACCUCAGUUUAUAAU	3980	4706
53	ACGAAUUCAAGAAACAGA	2428	2552
54	GAUAGAUUAUAUUUUGGG	1681	1808
55	UAUAUAAGUGGUGAUGAG	2357	2481
56	AGGUUCCAGAAACGAAUU	2417	2541
57	CAGGUUCCAGAAACGAAU	2416	2540
58	UACCUCAGUUUAUAUUCU	3982	4708
59	UAGCAACAAACUGAUAGA	1669	1796
60	CCAUUUUGAGCUUCGCUU	636	165
61	AGGGAUGGAUGCAGGUUC	2405	2529
62	CACCCCUGACCAAGAUAA	1348	1502
63	UUAAGGCUCUUUUAAC	2118	2242
64	AUUCAGACGGCUGCCAGA	1892	2019
65	AACGAAUUCAAGAAACAG	2427	2551
66	GAUGAGGAUCGCAAAGGA	2369	2493
67	UGAUAGAUUAUAUUUUGG	1680	1807
68	AAGGCCUUCACCUUUGGA	1824	1951
69	AUUUAUAUUUUGGGAGGCG	1686	1813
70	GAUGGAUGCAGGUUCCAG	2408	2532
71	CAUACCUUACUUUCUUGU	2210	2334
72	GCAACAAACUGAUAGAUU	1671	1798

73	UAUCCAGGUUUGUUGUGU	3626	4445
74	GGCCAUUUUGAGCUUCGC	634	163
75	AGAUUAUAUUUUGGGAGG	1684	1811
76	CCAGAUGGCUAGAUUUUG	687	844
77	AAAAAUGUUUAAUAGAC	2484	2608
78	UGAUGAGGAUCGCAAAGG	2368	2492
79	UUGAUUGGCUAGAGGAGG	825	982
80	UGAUUGGCUAGAGGAGGG	826	983

Tabla 2: Secuencias no modificadas de cadena codificante y cadena no codificante de agentes de iARN de PPP1R15B

Núm. de ARNbc	Cadena codificante (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.	Posición de inicio de la región diana del transcrito de PPP1R15B humano NM_032833. 5 (sec. con núm. de ident.: 1)	Posición de inicio de la región diana del transcrito de PPP1R15B de ratón NM_133819. 3 (sec. con núm. de ident.: 425)
1	UUUACGUGUAA CGUGGAGAU	81	UAUCUCCACGUUA CACGUAAAAU	160	N/D	5477
2	CAGAUGAAGCA GAGAAUCUUA	82	UAAGAUUCUCUGC UUCAUCUGCA	161	2048	2172
3	UUUGUAUAUAA UUAUUAACUA	83	UAGUUAUAUUA UAUACAAUA	162	N/D	5515
4	AAGGCACACAC CAUUAUGCCA	84	UGGCAUAAUGGUG UGUGCCUUUG	163	N/D	4079
5	GAAGCAGUCUG UUUUGUGAAA	85	UUUCACAAAACAG ACUGCUUCCC	164	N/D	1683
6	CAGAAGUUGCC AUUGGCUACA	86	UGUAGCCAAUGGC AACUUCUGUU	165	N/D	2568
7	AUUAUUGGGCU UUAUGGGUUA	87	UAACCCAUAAAGC CCAUAUUUU	166	N/D	3499
8	GCGGUGUCCCC UGCUGCAGAA	88	UUCUGCAGCAGGG GACACCGCCU	167	N/D	1598

9	UGUCUGAAUCA GACGUGGAAA	89	UUUCCACGUCUGA UUCAGACAGG	168	N/D	1923
10	GAUUAUAUUUU GGGAGGCGCA	90	UGCGCCUCCCAA AUAUAAUCUA	169	1687	1814
11	UUGUUUGGCUU GCACAUGGCA	91	UGCCAUGUGCAAG CCAAACAAGA	170	N/D	3937
12	UUGACUGGGAA AGCGGGGUUA	92	UAACCCCGCUUUC CCAGUCAAGA	171	N/D	4046
13	CCAGAAACGAU UCAAGAAAA	93	UUUUCUUGAAUUC GUUUCUGGAA	172	2424	2548
14	CCAAGAUAAUG GCUAUCAUAA	94	UUAUGAUAGCCAU UAUCUUGGUC	173	N/D	1513
15	AGGCUAACAAA GGGCAAGAGA	95	UCUCUUGCCCUU GUUAGCCUGG	174	N/D	1479
16	CGCGGUCGCCA CCGCUUGCGA	96	UCGCAAGCGGUGG CGACCGCGGU	175	N/D	365
17	CCGGAACGCC GCCGUCGUCA	97	UGACGACGGCGGC GUUUCGGUG	176	N/D	252
18	GGCGAUCGCAC GCCUGCUCUA	98	UAGAGCAGGCGUG CGAUCGCCGA	177	N/D	660
19	GGAUGGACCCA CAACAUUGCA	99	UGCAAUGUUGUGG GUCCAUCCGG	178	N/D	1560
20	UUCUUCUGGAG GCAGGGGCUA	100	UAGCCCCUGCCUC CAGAAGAAAC	179	N/D	3084
21	AUUAACUAAUCU GUAAAUUGA	101	UCAUUUACAGAU UAGUAAUAA	180	5210	5528
22	AGUCCGCCUCU CGGGAGGCAA	102	UUGCCUCCCGAGA GGCGGACUUG	181	N/D	44
23	GACGGGAGGAA UCUGCCGCUA	103	UAGCGGCAGAUUC CUCCCGUCCU	182	N/D	897
24	UUAACUAGGGG GUUUUGGGA	104	UCCCAAUACCCC CUAGUUAAAA	183	N/D	4266
25	GGUCUUUUUAA GAUAUUUCCA	105	UGGAAAUUCUUA AAAAGACCUA	184	N/D	3991
26	GAGAGAAGCAA AGCAGAAAGA	106	UCUUUCUGCUUUG CUUCUCUCUA	185	N/D	4478
27	GGAACGCACAG GGCCCGGAAA	107	UUUCCGGGCCCUG UGCGUUCUG	186	N/D	593
28	AUCGCACGCCU GCUCUUCGGA	108	UCCGAAGAGCAGG CGUGCGAUCG	187	N/D	664
29	CUGCGGCCAUU UUGAGCUUCA	109	UGAAGCUCAAAU GGCCGCAGCC	188	632	161

30	GGGAACUCCGC UCUGCCCGAA	110	UUCGGGCAGAGCG GAGUUCCCGG	189	N/D	716
31	CUUGGACAUGU UUUUAAAGAA	111	UUCUUUAAAAACA UGUCCAAGGA	190	N/D	2750
32	CGACCAUAGUU CCGGGGAGGA	112	UCCUCCCCGGAAC UAUGGUCGGG	191	2007	2131
33	GCCGGAGCCCA CUGAGAAAAA	113	UUUUUCUCAGUGG GCUCCGGCCU	192	N/D	1621
34	CAGCCGUUGCG GGCAGAGAU	114	UAUCUCUGCCCGC AACGGCUGAG	193	N/D	1367
35	AGGCCUCUUCU GAGGCUACAA	115	UUGUAGCCUCAGA AGAGGCCUUU	194	N/D	2298
36	UCCGCCUCUCU CUACAGAAGA	116	UCUUCUGUAGAGA GAGGCGGACA	195	N/D	1411
37	GUGCAAACUGU CCAUUUGGAA	117	UUCCAAUUGGACA GUUUGCACAG	196	N/D	4134
38	GGGUGAGGCAA GUCCGCCUCA	118	UGAGGCGGACUUG CCUCACCCUC	197	N/D	34
39	GCUCUCUGUAG CUUUCAAGAA	119	UUCUUGAAAGCUA CAGAGAGCCA	198	N/D	4188
40	CUACCAGAUGG CUAGAUUUUA	120	UAAAUCUAGCCA UCUGGUAGGA	199	686	843
41	ACCUUACUUUC UUGUAAGGCA	121	UGCCUUAACAAGAA AGUAAGGUAU	200	2215	2339
42	CUUCACCUUUG GAACUCUUUA	122	UAAAGAGUUCCAA AGGUGAAGGC	201	1831	1958
43	CAGAAACGAAU CAAGAAACA	123	UGUUUCUUGAAU CGUUUCUGGA	202	2425	2549
44	AUUUUGCACUU UCAAAACGUA	124	UACGUUUUGAAAG UGCAAAAUUA	203	2850	3064
45	AGUAUUUAUAA GUGGUGAU	125	UAUACCACUUUA AUAAUACUCA	204	2354	2478
46	UAUAAGUGGUG AUGAGGAUCA	126	UGAUCCUCAUCAC CACUUAUUA	205	2361	2485
47	AGCAACAAACUG AUAGAUUAA	127	UUAUUCUAUCAGU UUGUUGCUCAC	206	1672	1799
48	GGAUGGAUGCA GGUUCCAGAA	128	UUCUGGAACCGC AUCCAUCCCU	207	2409	2533
49	CUGAGUAUUUA AUAAGUGGUA	129	UACCACUUUAUA AUACUCAGUA	208	2351	2475
50	AUGCAGGUUCC AGAAACGAAA	130	UUUCGUUUCUGGA ACCUGCAUCC	209	2415	2539

51	AAACUACCUCAG UUUAUAAUA	131	UAUUUAAAACUGA GGUAGUUUAC	210	3980	4706
52	AAACGAAUUCAA GAAACAGAA	132	UUCUGUUUCUUGA AUUCGUUUCU	211	2428	2552
53	CUGAUAGAUUA UAUUUUGGGA	133	UCCCCAAAUAUAA UCUAUCAGUU	212	1681	1808
54	AUUUAUAAGU GGUGAUGAGA	134	UCUCAUCACCACU UAUAUAAUAC	213	2357	2481
55	GCAGGUUCCAG AAACGAAUUA	135	UAAUUCGUUUCUG GAACCUGCAU	214	2417	2541
56	UGCAGGUUCCA GAAACGAAUA	136	UAUUCGUUUCUGG AACCUGCAUC	215	2416	2540
57	ACUACCUCAGU UUUAUAAUCUA	137	UAGAUUAUAAACU GAGGUAGUUU	216	3982	4708
58	UGUAGCAACAAA CUGAUAGAA	138	UUCUAUCAGUUUG UUGCUACAAA	217	1669	1796
59	GGCCAUUUUGA GCUUCGCUUA	139	UAAGCGAAGCUC AAAUGGCCGC	218	636	165
60	CAAGGGAUGGA UGCAGGUUCA	140	UGAACCUGCAUCC AUCCCUUGCA	219	2405	2529
61	CCCACCCUGA CCAAGAUAAA	141	UUUAUCUUGGUCA GGGGUGGGUA	220	1348	1502
62	UUUUAAGGCUC CUUUUCAACA	142	UGUUGAAAAGGAG CCUUAAAAUU	221	2118	2242
63	CGAUUCAGACG GCUGCCAGAA	143	UUCUGGCAGCCGU CUGAAUCGUG	222	1892	2019
64	GAAACGAAUUCA AGAAACAGA	144	UCUGUUUCUUGAA UUCGUUUCUG	223	2427	2551
65	GUGAUGAGGAU CGCAAAGGAA	145	UUCCUUUGCGAUC CUCAUCACCA	224	2369	2493
66	ACUGAUAGAUU AUUUUUUGGA	146	UCCAAAUAUAAU CUAUCAGUUU	225	1680	1807
67	GGAAGGCCUUC ACCUUUGGAA	147	UUCCAAAGGUGAA GGCCUUCGGA	226	1824	1951
68	AGAUUAUUAUU UGGGAGGCGA	148	UCGCCUCCCCAAA UAUAAUCUAU	227	1686	1813
69	GGGAUGGAUGC AGGUUCCAGA	149	UCUGGAACCUGCA UCCAUCCCUU	228	2408	2532
70	AUCAUACCUUAC UUUCUUGUA	150	UACAAGAAAGUAA GGUAUGAUGG	229	2210	2334
71	UAGCAACAAACU GAUAGAUUA	151	UAAUCUAUCAGUU UGUUGCUACA	230	1671	1798

72	AAUAUCCAGGU UUGUUGUGUA	152	UACACAACAAACC UGGAUUAUUGA	231	3626	4445
73	GCGGCCAUUUU GAGCUUCGCA	153	UGCGAAGCUCAAA AUGGCCGCAG	232	634	163
74	AUAGAUUAUAU UUGGGAGGA	154	UCCUCCCAAAUA UAAUCUAUCA	233	1684	1811
75	UACCAGAUGGC UAGAUUUUGA	155	UCAAAAUCUAGCC AUCUGGUAGG	234	687	844
76	AGAAAAAUGUU UAAUAGACA	156	UGUCUAUUAAACA UUUUUUCUCU	235	2484	2608
77	GGUGAUGAGGA UCGCAAAGGA	157	UCCUUUGCGAUCC UCAUCACCAC	236	2368	2492
78	UCUUGAUUGGC UAGAGGAGGA	158	UCCUCCUCUAGCC AAUCAAGAGA	237	825	982
79	CUUGAUUGGCU AGAGGAGGGA	159	UCCCUCCUCUAGC CAAUCAAGAG	238	826	983

Los agentes de iARN de PPP1R15B descritos en la presente pueden incluir modificaciones. Las modificaciones pueden realizarse en uno o más nucleótidos de la cadena codificante y/o cadena no codificante o en los enlaces internucleotídicos. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un desoxinucleótido 2' (ADN) o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 7, 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena

codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 6, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos

5 modificados con 2'-O-metilo.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la

10 cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, p. ej., en las posiciones 2, 5, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 5, 8, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco

15 nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 3, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

En algunas modalidades, el extremo 5' de la cadena no codificante tiene un 5' fosfato o un 5'-vinilfosfonato (5'-VP).

20 En algunas modalidades, la cadena codificante o la cadena no codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida, p. ej., una porción en la Tabla 4.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen cada una cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato y la cadena no codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato.

En la Tabla 3 se proporcionan secuencias ilustrativas de ácido nucleico de cadena codificante y cadena no codificante modificadas del agente de iARN de PPP1R15B. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la cadena no codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 80-186.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de

ident.: 251, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de

ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la

sec. con núm. de ident.: 340;

- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 281, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 370;
- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 283, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 372;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 287, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 376;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 290, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 379;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 294, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de

ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 383; y

- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 315, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 404.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 251, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 340;

- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 281, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 370;

- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 283, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de

ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 372;

(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 287, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 376;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 290, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 379;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 294, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 383; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 315, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 404.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 251, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 340;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 281, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 370;
- 10 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 283, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 372;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 287, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 376;
- 15 (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 290, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 379;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 294, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 383; y
- 20

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 315, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 404.

5 **Tabla 3a: Secuencias modificadas de cadena codificante y cadena no codificante de agentes de iARN de PPP1R15B**

Núm. de ARNbc	Secuencia de oligo (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.
80	mU*mU*mUmAmCmGmUmGfUfAfAmCmGmUmGmGmAmGmA*mU*mA	239
	PmU*fA*mUmCfUmCfCmAmCmGmUmUmAfCmAfCmGmUmAmAmA*mA*mU	328
81	mC*mA*mGmAmUmGmAmAfGfCfAmGmAmGmAmAmUmCmU*mU*mA	240
	PmU*fA*mAmGfAmUfUmCmUmCmUmGmCfUmUfCmAmUmCmUmG*mC*mA	329
82	mU*mU*mUmGmUmAmUmAfUfAfAmUmUmAmUmUmAmAmC*mU*mA	241
	PmU*fA*mGmUfUmAfAmUmAmAmUmUmAfUmAfUmAmCmAmAmA*mU*mA	330
83	mA*mA*mGmGmCmAmCmAfCfAmCmAmUmUmAmUmGmC*mC*mA	242
	PmU*fG*mGmCfAmUfAmAmUmGmGmUmGfUmGfUmGmCmCmUmU*mU*mG	331
84	mG*mA*mAmGmCmAmGmUfCfUfGmUmUmUmUmGmUmGmA*mA*mA	243
	PmU*fU*mUmCfAmCfAmAmAmAmCmAmGfAmCfUmGmCmUmUmC*mC*mC	332
85	mC*mA*mGmAmAmGmUmUfGfCfCmAmUmUmGmGmCmUmA*mC*mA	244
	PmU*fG*mUmAfGmCfCmAmAmUmGmGmCfAmAfCmUmUmCmUmG*mU*mU	333
86	mA*mU*mUmAmAmUmGmGfGfCfUmUmUmAmUmGmGmGmU*mU*mA	245
	PmU*fA*mAmCfCmCfAmUmAmAmAmGmCfCmCfAmUmUmAmAmU*mU*mU	334
87	mG*mC*mGmGmUmGmUmCfCfCfCmUmGmCmUmGmCmAmG*mA*mA	246
	PmU*fU*mCmUfGmCfAmGmCmAmGmGmGfGmAfCmAmCmCmGmC*mC*mU	335
88	mU*mG*mUmCmUmGmAmAfUfCfAmGmAmCmGmUmGmGmA*mA*mA	247
	PmU*fU*mUmCfCmAfCmGmUmCmUmGmAfUmUfCmAmGmAmCmA*mG*mG	336
89	mG*mA*mUmUmAmUmAmUfUfUfUmGmGmGmAmGmGmCmG*mC*mA	248
	PmU*fG*mCmGfCmCfUmCmCmCmAmAmAfAmUfAmUmAmAmUmC*mU*mA	337
90	mU*mU*mGmUmUmUmGmGfCfUfUmGmCmAmCmAmUmGmG*mC*mA	249

	PmU*fG*mCmCfAmUfGmUmGmCmAmAmGfCmCfAmAmAmCmAmA*mG*mA	338
91	mU*mU*mGmAmCmUmGmGfGfAfAmAmGmCmGmGmGmU*mU*mA	250
	PmU*fA*mAmCfCmCfCmGmCmUmUmUmCfCmCfAmGmUmCmAmA*mG*mA	339
92	mC*mC*mAmGmAmAmAmCfGfAfAmUmUmCmAmAmGmAmA*mA*mA	251
	PmU*fU*mUmUfCmUfUmGmAmAmUmUmCfGmUfUmUmCmUmGmG*mA*mA	340
93	mC*mC*mAmAmGmAmUmAfAfUfGmGmCmUmAmUmCmAmU*mA*mA	252
	PmU*fU*mAmUfGmAfUmAmGmCmCmAmUfUmAfUmCmUmUmGmG*mU*mC	341
94	mA*mG*mGmCmUmAmAmCfAfAfAmGmGmGmCmAmAmGmA*mG*mA	253
	PmU*fC*mUmCfUmUfGmCmCmCmUmUmUfGmUfUmAmGmCmCmU*mG*mG	342
95	mC*mG*mCmGmGmUmCmGfCfCfAmCmCmGmCmUmUmGmC*mG*mA	254
	PmU*fC*mGmCfAmAfGmCmGmGmUmGmGfCmGfAmCmCmGmCmG*mG*mU	343
96	mC*mC*mGmGmAmAmAmCfGfCfCmGmCmCmGmUmCmGmU*mC*mA	255
	PmU*fG*mAmCfGmAfCmGmGmCmGmGmCfGmUfUmUmCmCmGmG*mU*mG	344
97	mG*mG*mCmGmAmUmCmGfCfAfCmGmCmCmUmGmCmUmC*mU*mA	256
	PmU*fA*mGmAfGmCfAmGmGmCmGmUmGfCmGfAmUmCmGmCmC*mG*mA	345
98	mG*mG*mAmUmGmGmAmCfCfCfAmCmAmAmCmAmUmUmG*mC*mA	257
	PmU*fG*mCmAfAmUfGmUmUmGmUmGmGfGmUfCmCmAmUmCmC*mG*mG	346
99	mU*mU*mCmUmUmCmUmGfGfAfGmGmCmAmGmGmGmC*mU*mA	258
	PmU*fA*mGmCfCmCfCmUmGmCmCmUmCfCmAfGmAmAmGmAmA*mA*mC	347
100	mA*mU*mUmAmAmCmUmAfAfUfCmUmGmUmAmAmAmUmU*mG*mA	259
	PmU*fC*mAmAfUmUfUmAmCmAmGmAmUfUmAfGmUmUmAmAmU*mA*mA	348
101	mA*mG*mUmCmCmGmCmCfUfCfUmCmGmGmGmAmGmGmC*mA*mA	260
	PmU*fU*mGmCfCmUfCmCmCmGmAmGmAfGmGfCmGmGmAmCmU*mU*mG	349
102	mG*mA*mCmGmGmGmAmGfGfAfAmUmCmUmGmCmCmGmC*mU*mA	261
	PmU*fA*mGmCfGmGfCmAmGmAmUmUmCfCmUfCmCmCmGmUmC*mC*mU	350
103	mU*mU*mAmAmCmUmAmGfGfGfGmGmUmAmUmUmUmGmG*mG*mA	262
	PmU*fC*mCmCfAmAfAmUmAmCmCmCmCfCmUfAmGmUmUmAmA*mA*mA	351
104	mG*mG*mUmCmUmUmUmUfUfAfAmGmAmUmAmUmUmUmC*mC*mA	263
	PmU*fG*mGmAfAmAfUmAmUmCmUmUmAfAmAfAmAmGmAmCmC*mU*mA	352
105	mG*mA*mGmAmGmAmAmGfCfAfAmAmGmCmAmGmAmAmA*mG*mA	264
	PmU*fC*mUmUfUmCfUmGmCmUmUmUmGfCmUfUmCmUmCmUmC*mU*mA	353
106	mG*mG*mAmAmCmGmCmAfCfAfGmGmGmCmCmCmGmGmA*mA*mA	265
	PmU*fU*mUmCfCmGfGmGmCmCmCmUmGfUmGfCmGmUmUmCmC*mU*mG	354
107	mA*mU*mCmGmCmAmCmGfCfCfUmGmCmUmCmUmUmCmG*mG*mA	266
	PmU*fC*mCmGfAmAfGmAmGmCmAmGmGfCmGfUmGmCmGmAmU*mC*mG	355

108	mC*mU*mGmCmGmGmCmCfAfUfUmUmUmGmAmGmCmUmU*mC*mA	267
	PmU*fG*mAmAfGmCfUmCmAmAmAmAmUfGmGfCmCmGmCmAmG*mC*mC	356
109	mG*mG*mGmAmAmCmUmCfCfGfCmUmCmUmGmCmCmCmG*mA*mA	268
	PmU*fU*mCmGfGmGfCmAmGmAmGmCmGfGmAfGmUmUmCmCmC*mG*mG	357
110	mC*mU*mUmGmGmAmCmAfUfGfUmUmUmUmUmAmAmAmG*mA*mA	269
	PmU*fU*mCmUfUmUfAmAmAmAmAmCmAfUmGfUmCmCmAmAmG*mG*mA	358
111	mC*mG*mAmCmCmAmUmAfGfUfUmCmCmGmGmGmGmAmG*mG*mA	270
	PmU*fC*mCmUfCmCfCmCmGmGmAmAmCfUmAfUmGmGmUmCmG*mG*mG	359
112	mG*mC*mCmGmGmAmGmCfCfCfAmCmUmGmAmGmAmAmA*mA*mA	271
	PmU*fU*mUmUfUmCfUmCmAmGmUmGmGfGmCfUmCmCmGmGmC*mC*mU	360
113	mC*mA*mGmCmCmGmUmUfGfCfGmGmGmCmAmGmAmGmA*mU*mA	272
	PmU*fA*mUmCfUmCfUmGmCmCmCmGmCfAmAfCmGmGmCmUmG*mA*mG	361
114	mA*mG*mGmCmCmUmCmUfUfCfUmGmAmGmGmCmUmAmC*mA*mA	273
	PmU*fU*mGmUfAmGfCmCmUmCmAmGmAfAmGfAmGmGmCmCmU*mU*mU	362
115	mU*mC*mCmGmCmCmUmCfUfCfUmCmUmAmCmAmGmAmA*mG*mA	274
	PmU*fC*mUmUfCmUfGmUmAmGmAmGmAfGmAfGmGmCmGmGmA*mC*mA	363
116	mG*mU*mGmCmAmAmAmCfUfGfUmCmCmAmUmUmUmGmG*mA*mA	275
	PmU*fU*mCmCfAmAfAmUmGmGmAmCmAfGmUfUmUmGmCmAmC*mA*mG	364
117	mG*mG*mGmUmGmAmGmGfCfAfAmGmUmCmCmGmCmCmU*mC*mA	276
	PmU*fG*mAmGfGmCfGmGmAmCmUmUmGfCmCfUmCmAmCmCmC*mU*mC	365
118	mG*mC*mUmCmUmCmUmGfUfAfGmCmUmUmUmCmAmAmG*mA*mA	277
	PmU*fU*mCmUfUmGfAmAmAmGmCmUmAfCmAfGmAmGmAmGmC*mC*mA	366
119	mC*mU*mAmCmCmAmGmAfUfGfGmCmUmAmGmAmUmUmU*mU*mA	278
	PmU*fA*mAmAfAmUfCmUmAmGmCmCmAfUmCfUmGmGmUmAmG*mG*mA	367
120	mA*mC*mCmUmUmAmCmUfUfUfCmUmUmGmUmAmAmGmG*mC*mA	279
	PmU*fG*mCmCfUmUfAmCmAmAmGmAmAfAmGfUmAmAmGmGmU*mA*mU	368
121	mC*mU*mUmCmAmCmCmUfUfUfGmGmAmAmCmUmCmUmU*mU*mA	280
	PmU*fA*mAmAfGmAfGmUmUmCmCmAmAfAmGfGmUmGmAmAmG*mG*mC	369
122	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAmUmUfCmGfUmUmUmCmUmG*mG*mA	370
123	mA*mU*mUmUmUmGmCmAfCfUfUmUmCmAmAmAmAmCmG*mU*mA	282
	PmU*fA*mCmGfUmUfUmUmGmAmAmAmGfUmGfCmAmAmAmAmU*mU*mA	371
124	mA*mG*mUmAmUmUmAmUfAfUfAmAmGmUmGmGmUmGmA*mU*mA	283
	PmU*fA*mUmCfAmCfCmAmCmUmUmAmUfAmUfAmAmUmAmCmU*mC*mA	372
125	mU*mA*mUmAmAmGmUmGfGfUfGmAmUmGmAmGmGmAmU*mC*mA	284

	PmU*fG*mAmUfCmCfUmCmAmUmCmAmCfCmAfCmUmUmAmUmA*mU*mA	373
126	mA*mG*mCmAmAmCmAmAfAfCfUmGmAmUmAmGmAmUmU*mA*mA	285
	PmU*fU*mAmAfUmCfUmAmUmCmAmGmUfUmUfGmUmUmGmCmU*mA*mC	374
127	mG*mG*mAmUmGmGmAmUfGfCfAmGmGmUmUmCmCmAmG*mA*mA	286
	PmU*fU*mCmUfGmGfAmAmCmCmUmGmCfAmUfCmCmAmUmCmC*mC*mU	375
128	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAmUmAfAmUfAmCmUmCmAmG*mU*mA	376
129	mA*mU*mGmCmAmGmGmUfUfCfCmAmGmAmAmAmCmGmA*mA*mA	288
	PmU*fU*mUmCfGmUfUmUmCmUmGmGmAfAmCfCmUmGmCmAmU*mC*mC	377
130	mA*mA*mAmCmUmAmCmCfUfCfAmGmUmUmUmAmUmAmA*mU*mA	289
	PmU*fA*mUmUfAmUfAmAmAmCmUmGmAfGmGfUmAmGmUmUmU*mA*mC	378
131	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUmGmAfAmUfUmCmGmUmUmU*mC*mU	379
132	mC*mU*mGmAmUmAmGmAfUfUfAmUmAmUmUmUmGmG*mG*mA	291
	PmU*fC*mCmCfAmAfAmAmUmAmUmAmAfUmCfUmAmUmCmAmG*mU*mU	380
133	mA*mU*mUmAmUmAmUmAfAfGfUmGmGmUmGmAmUmGmA*mG*mA	292
	PmU*fC*mUmCfAmUfCmAmCmCmAmCmUfUmAfUmAmUmAmAmU*mA*mC	381
134	mG*mC*mAmGmGmUmUmCfCfAfGmAmAmAmCmGmAmAmU*mU*mA	293
	PmU*fA*mAmUfUmCfGmUmUmUmCmUmGfGmAfAmCmCmUmGmC*mA*mU	382
135	mU*mG*mCmAmGmGmUmUfCfCfAmGmAmAmAmCmGmAmA*mU*mA	294
	PmU*fA*mUmUfCmGfUmUmUmCmUmGmGfAmAfCmCmUmGmCmA*mU*mC	383
136	mA*mC*mUmAmCmCmUmCfAfGfUmUmUmAmUmAmAmUmC*mU*mA	295
	PmU*fA*mGmAfUmUfAmUmAmAmAmCmUfGmAfGmGmUmAmGmU*mU*mU	384
137	mU*mG*mUmAmGmCmAmAfCfAfAmAmCmUmGmAmUmAmG*mA*mA	296
	PmU*fU*mCmUfAmUfCmAmGmUmUmUmGfUmUfGmCmUmAmCmA*mA*mA	385
138	mG*mG*mCmCmAmUmUmUfUfGfAmGmCmUmUmCmGmCmU*mU*mA	297
	PmU*fA*mAmGfCmGfAmAmGmCmUmCmAfAmAfAmUmGmGmCmC*mG*mC	386
139	mC*mA*mAmGmGmGmAmUfGfGfAmUmGmCmAmGmGmUmU*mC*mA	298
	PmU*fG*mAmAfCmCfUmGmCmAmUmCmCfAmUfCmCmCmUmUmG*mC*mA	387
140	mC*mC*mCmAmCmCmCmCfUfGfAmCmCmAmAmGmAmUmA*mA*mA	299
	PmU*fU*mUmAfUmCfUmUmGmGmUmCmAfGmGfGmGmUmGmGmG*mU*mA	388
141	mU*mU*mUmUmAmAmGmGfCfUfCmCmUmUmUmUmCmAmA*mC*mA	300
	PmU*fG*mUmUfGmAfAmAmAmGmGmAmGfCmCfUmUmAmAmAmA*mU*mU	389
142	mC*mG*mAmUmUmCmAmGfAfCfGmGmCmUmGmCmCmAmG*mA*mA	301
	PmU*fU*mCmUfGmGfCmAmGmCmCmGmUfCmUfGmAmAmUmCmG*mU*mG	390

143	mG*mA*mAmAmCmGmAmAfUfUfCmAmAmGmAmAmAmCmA*mG*mA	302
	PmU*fc*mUmGfUmUfUmCmUmUmGmAmAfUmUfCmGmUmUmUmC*mU*mG	391
144	mG*mU*mGmAmUmGmAmGfGfAfUmCmGmCmAmAmAmGmG*mA*mA	303
	PmU*fU*mCmCfUmUfUmGmCmGmAmUmCfCmUfCmAmUmCmAmC*mC*mA	392
145	mA*mC*mUmGmAmUmAmGfAfUfUmAmUmAmUmUmUmG*mG*mA	304
	PmU*fc*mCmAfAmAfAmUmAmUmAmAmUfCmUfAmUmCmAmGmU*mU*mU	393
146	mG*mG*mAmAmGmGmCmCfUfUfCmAmCmCmUmUmUmGmG*mA*mA	305
	PmU*fU*mCmCfAmAfAmGmGmUmGmAmAfGmGfCmCmUmUmCmC*mG*mA	394
147	mA*mG*mAmUmUmAmUmAfUfUfUmUmGmGmGmAmGmGmC*mG*mA	306
	PmU*fc*mGmCfCmUfCmCmCmAmAmAmAfUmAfUmAmAmUmCmU*mA*mU	395
148	mG*mG*mGmAmUmGmGmAfUfGfCmAmGmGmUmUmCmCmA*mG*mA	307
	PmU*fc*mUmGfGmAfAmCmCmUmGmCmAfUmCfCmAmUmCmCmC*mU*mU	396
149	mA*mU*mCmAmUmAmCmCfUfUfAmCmUmUmUmCmUmUmG*mU*mA	308
	PmU*fa*mCmAfAmGfAmAmAmGmUmAmAfGmGfUmAmUmGmAmU*mG*mG	397
150	mU*mA*mGmCmAmAmCmAfAfAfCmUmGmAmUmAmGmAmU*mU*mA	309
	PmU*fa*mAmUfCmUfAmUmCmAmGmUmUfUmGfUmUmGmCmUmA*mC*mA	398
151	mA*mA*mUmAmUmCmCmAfGfGfUmUmUmGmUmUmGmUmG*mU*mA	310
	PmU*fa*mCmAfCmAfAmCmAmAmAmCmCfUmGfGmAmUmAmUmU*mG*mA	399
152	mG*mC*mGmGmCmCmAmUfUfUfUmGmAmGmCmUmUmCmG*mC*mA	311
	PmU*fg*mCmGfAmAfGmCmUmCmAmAmAfAmUfGmGmCmCmGmC*mA*mG	400
153	mA*mU*mAmGmAmUmUmAfUfAfUmUmUmUmGmGmAmG*mG*mA	312
	PmU*fc*mCmUfCmCfCmAmAmAmAmUmAfUmAfAmUmCmUmAmU*mC*mA	401
154	mU*mA*mCmCmAmGmAmUfGfGfCmUmAmGmAmUmUmUmU*mG*mA	313
	PmU*fc*mAmAfAmAfUmCmUmAmGmCmCfAmUfCmUmGmGmUmA*mG*mG	402
155	mA*mG*mAmAmAmAmAmAfUfGfUmUmUmAmAmUmAmGmA*mC*mA	314
	PmU*fg*mUmCfUmAfUmUmAmAmAmCmAfUmUfUmUmUmUmCmU*mC*mU	403
156	mG*mG*mUmGmAmUmGmAfGfGfAmUmCmGmCmAmAmAmG*mG*mA	315
	PmU*fc*mCmUfUmUfGmCmGmAmUmCmCfUmCfAmUmCmAmCmC*mA*mC	404
157	mU*mC*mUmUmGmAmUmUfGfGfCmUmAmGmAmGmGmAmG*mG*mA	316
	PmU*fc*mCmUfCmCfUmCmUmAmGmCmCfAmAfUmCmAmAmGmA*mG*mA	405
158	mC*mU*mUmGmAmUmUmGfGfCfUmAmGmAmGmGmAmGmG*mG*mA	317
	PmU*fc*mCmCfUmCfCmUmCmUmAmGmCfCmAfAmUmCmAmAmG*mA*mG	406
159	mU*mU*mUmAmCmGfUmGfUfAfAmCmGmUmGmGmAmGmA*mU*mA	318
	PmU*fa*mUmCfUmCfCmAmCmGmUmUmAfCmAfCmGmUmAmAmA*mA*mU	328
160	mC*mA*mGmAmUmGfAmAfGfCfAmGmAmGmAmAmUmCmU*mU*mA	319

	PmU*fA*mAmGfAmUfUmCmUmCmUmGmCfUmUfCmAmUmCmUmG*mC*mA	329
161	mU*mU*mUmGmUmAfUmAfUfAfAmUmUmAmUmUmAmAmC*mU*mA	320
	PmU*fA*mGmUfUmAfAmUmAmAmUmUmAfUmAfUmAmCmAmAmA*mU*mA	330
162	mA*mA*mGmGmCmAfCmAfCfAfCmCmAmUmUmAmUmGmC*mC*mA	321
	PmU*fG*mGmCfAmUfAmAmUmGmGmUmGfUmGfUmGmCmCmUmU*mU*mG	331
163	mG*mA*mAmGmCmAfGmUfCfUfGmUmUmUmUmGmUmGmA*mA*mA	322
	PmU*fU*mUmCfAmCfAmAmAmAmCmAmGfAmCfUmGmCmUmUmC*mC*mC	332
164	mC*mA*mGmAmAmGfUmUfGfCfCmAmUmUmGmGmCmUmA*mC*mA	323
	PmU*fG*mUmAfGmCfCmAmAmUmGmGmCfAmAfCmUmUmCmUmG*mU*mU	333
165	mA*mU*mUmAmAmUfGmGfGfCfUmUmUmAmUmGmGmGmU*mU*mA	324
	PmU*fA*mAmCfCmCfAmUmAmAmAmGmCfCmCfAmUmUmAmAmU*mU*mU	334
166	mG*mC*mGmGmUmGfUmCfCfCfCmUmGmCmUmGmCmAmG*mA*mA	325
	PmU*fU*mCmUfGmCfAmGmCmAmGmGmGfGmAfCmAmCmCmGmC*mC*mU	335
167	mU*mG*mUmCmUmGfAmAfUfCfAmGmAmCmGmUmGmGmA*mA*mA	326
	PmU*fU*mUmCfCmAfCmGmUmCmUmGmAfUmUfCmAmGmAmCmA*mG*mG	336
168	mG*mA*mUmUmAmUfAmUfUfUfUmGmGmGmAmGmGmCmG*mC*mA	327
	PmU*fG*mCmGfCmCfUmCmCmCmAmAmAfAmUfAmUmAmAmUmC*mU*mA	337

Abreviaturas – “m” indica 2'-Ome; “f” indica 2'-fluoro; “*” indica un enlace de fosforotioato; “P” indica 5'-fosfato; “S” significa la cadena codificante; “AS” significa la cadena no codificante.

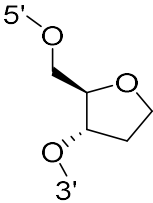
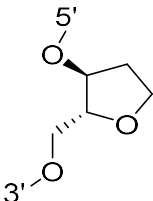
5 **Tabla 3b: Secuencias modificadas de cadena codificante y cadena no codificante de agentes de iARN de PPP1R15B**

Núm. de ARNbc	Secuencia de oligo con (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.
122	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAmUmUfCmGfUmU mUmCmUmG*mG*mA	370
169	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUfUmGmAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	407
170	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUfGmAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	408
171	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGfAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	409

172	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAfAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	410
173	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAfUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	411
174	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA	281
	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAmUfUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA	412
128	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAmUmAfAmUfAmCmUmCmAmG*mU*mA	376
175	mC*mU*mG mAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUfUmAmUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	413
176	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUfAmUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	414
177	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAfUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	415
178	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUfAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	416
179	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAfUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	417
180	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA	287
	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAmUfAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA	418
131	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUmGmAfAmUfUmCmGmUmUmU*mC*mU	379
181	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUfUmCmUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	419
182	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUfCmUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	420
183	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCfUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	421
184	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUfUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	422
185	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUfGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	423
186	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA	290
	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUmGfAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU	424

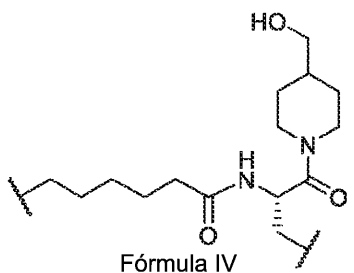
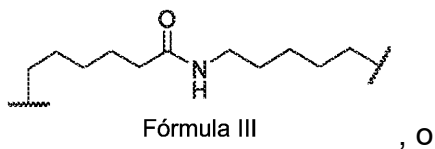
Abreviaturas – “m” indica 2'-OMe; “f” indica 2'-fluoro; “*” indica un enlace de fosforotioato; “P” indica 5'-fosfato; “S” significa la cadena codificante; “AS” significa la cadena no codificante.

5 **Tabla 4. Porciones abásicas y abásicas invertidas (iAb)**

	Estructura
1 (abásico)	
2 (iAb)	

“5'” y “3'” indican la dirección de 5' a 3' de las secuencias.

En algunas modalidades, la porción de suministro (D) se conjuga con el extremo 3' de la cadena codificante a través de un enlazador (L). Los conectores adecuados son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el enlazador (L) comprende la Fórmula (III) o la Fórmula (IV):



La cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de PPP1R15B pueden sintetizarse usando cualquier método de polimerización de ácido nucleico conocido en la técnica, por ejemplo, síntesis en fase sólida mediante el empleo de la metodología química de fosforamidita (p. ej., Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, EE. UU.), H-fosfonato, química de fosforotriéster o síntesis enzimática. Pueden usarse sintetizadores comerciales automatizados, por ejemplo, MerMade™ 12 de LGC Biosearch Technologies, u otros sintetizadores de BioAutomation o Applied Biosystems. Los enlaces de fosforotioato pueden introducirse usando un reactivo sulfurante, tal como disulfuro de fenilacetilo o DDTT (((dimetilaminometiliden) amino)-3H-1,2,4-ditiazol-3-ona). Se conoce bien el uso de técnicas similares y amiditas modificadas disponibles en el mercado y productos de vidrio de poro controlado (CPG) para sintetizar oligonucleótidos modificados u oligonucleótidos conjugados.

Pueden usarse métodos de purificación para excluir las impurezas no deseadas del producto oligonucleotídico final. Las técnicas de purificación comúnmente usadas para oligonucleótidos monocatenarios incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento de par iónico de fase inversa (RP-IP-HPLC), electroforesis en gel capilar (CGE), HPLC de intercambio aniónico (AX-HPLC) y cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Después de la purificación, los oligonucleótidos pueden analizarse mediante espectrometría de masas y cuantificarse mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 260 nm. Después, la cadena codificante y la cadena no codificante pueden hibridar para formar un híbrido.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un medio para
5 reducir la expresión de PPP1R15B en una célula y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas también pueden comprender uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 23rd edition (2020), A. Loyd et
10 al., Academic Press).

En un aspecto adicional, en la presente se proporcionan métodos para reducir la expresión de PPP1R15B en una célula, tales métodos pueden incluir introducir un agente de iARN de PPP1R15B descrito en la presente en la célula; e incubar la célula durante un tiempo suficiente para la degradación del ARNm de
15 PPP1R15B, y así reducir la expresión de PPP1R15B en la célula. El agente de iARN de PPP1R15B puede introducirse en la célula mediante el uso de un método conocido en la técnica, p. ej., transfección, electroporación, microinyección, o captación por la célula a través de mecanismos de transporte naturales.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan métodos para tratar un
20 trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico en un paciente que lo necesite, y tal método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un agente de iARN

de PPP1R15B o una composición farmacéutica descrita en la presente. En algunas modalidades, el agente de iARN de PPP1R15B o la composición farmacéutica se administra al paciente por vía intravenosa o subcutánea.

En algunas modalidades, tales métodos comprenden además administrar un
5 segundo agente terapéutico al paciente. El agente de iARN de PPP1R15B descrito en la presente se puede usar en combinaciones simultáneas, separadas, y secuenciales con un segundo agente seleccionado de incretina, metformina, una tiazolidinadiona, una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa y sodio, un inhibidor de SGLT-2, un modulador del factor de diferenciación de
10 crecimiento 15 (“GDF15”), un modulador del péptido tirosina tirosina (“PYY”), una insulina modificada, amilina, un agonista dual del receptor de calcitonina y del receptor de amilina, o un agonista de oxintomodulina (“OXM”) para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en T2D, obesidad, NASH, NAFLD, dislipidemia, y síndrome metabólico.

15 En algunas modalidades, tales métodos comprenden administrar un agente de iARN de PPP1R15B y una incretina al paciente en combinaciones simultáneas, separadas, y secuenciales. Ejemplos de incretina incluyen péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) o análogos de GLP-1, polipéptidos insulíntrópicos dependientes de insulina (GIP por sus siglas en inglés) o análogos de GIP, análogos de oxintomodulina o
20 oxintomodulina; agonistas duales del receptor GIP y GLP-1; GCG, y agonista del receptor GIP y triagonistas del receptor GLP-1. En ciertas modalidades, la incretina puede seleccionarse de semaglutida, dulaglutida, tirzepatida, exenatida, liraglutida, albiglutida, lixisenatida, o retatrutida.

En algunas modalidades, un agente de iARN de PPP1R15B descrito aquí es para su uso en combinaciones simultáneas, separadas y secuenciales con un segundo agente terapéutico seleccionado de incretina, metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa sódica, un inhibidor de SGLT-2, GDF15, PYY, una insulina modificada, amilina, un agonista dual del receptor de calcitonina de amilina, OXM, un péptido-1 (GLP-1) o análogo de GLP-1 similar al glucagón, un polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) o análogo de GIP, oxintomodulina o un análogo de oxintomodulina, un agonista dual del receptor GIP y GLP-1; un agonista del receptor GCG y GIP y triagonistas del receptor GLP-1; semaglutida, dulaglutida, tirzepatida, exenatida, liraglutida, albiglutida, lixisenatida, y retatrutida en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en T2D, NASH, obesidad, NAFLD, dislipidemia, y síndrome metabólico.

Los regímenes de dosificación de iARN pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente, según indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Los valores de dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección a aliviar. Se entiende además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B o las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B para usar en una terapia. También se proporcionan agentes de iARN de PPP1R15B o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de PPP1R15B para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico. También se proporcionan en la presente usos de agentes de iARN de PPP1R15B en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B, tal como obesidad, diabetes tipo 2 o esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico.

Como se usa en la presente, los términos “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente descripción (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

Como se usa en la presente, el término “alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁-C₂₀” significa un radical que tiene de 1-20 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

Como se usa en la presente, “cadena no codificante” significa un oligonucleótido monocatenario que es complementario a una región de una secuencia

diana. Asimismo, y como se usa en la presente, “cadena codificante” significa un oligonucleótido monocatenario que es complementario a una región de una cadena no codificante.

5 Como se usa en la presente, “complementario” se refiere a una relación estructural entre dos nucleótidos (por ejemplo, en dos ácidos nucleicos opuestos o en regiones opuestas de una sola cadena de ácido nucleico, por ejemplo, una horquilla) que permite que los dos nucleótidos formen pares de bases entre sí. Por ejemplo, un nucleótido de purina de un ácido nucleico que es complementario a un nucleótido de pirimidina de un ácido nucleico opuesto puede aparearse mediante la formación de
10 enlaces de hidrógeno entre sí. Los nucleótidos complementarios pueden aparearse a la manera de Watson-Crick o de cualquier otra manera que permita la formación de dúplex estables. Asimismo, dos ácidos nucleicos pueden tener regiones de múltiples nucleótidos que son complementarios entre sí para formar regiones de complementariedad, como se describe en la presente.

15 Como se usa en la presente, un “porción de suministro” se refiere a una porción química que facilita la entrada de un oligonucleótido o agente de iARN en una célula. La porción de suministro puede ser lípido, colesterol, vitamina E, carbohidrato (p. ej., GalNAc), aminoazúcar o polipéptido.

20 Como se usa en la presente, “dúplex”, en referencia a ácidos nucleicos u oligonucleótidos, significa una estructura formada a través del apareamiento de bases complementarias de dos secuencias antiparalelas de nucleótidos (es decir, en direcciones opuestas), ya sea formada por dos cadenas de ácido nucleico separadas o por una sola cadena plegada (por ejemplo, a través de una horquilla).

Una “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad necesaria (durante períodos de tiempo y por los medios de administración) para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad efectiva de un agente de iARN puede variar de acuerdo con factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del agente de iARN para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad efectiva es también una en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del agente de iARN es superado por los efectos beneficiosos desde el punto de vista terapéutico.

El término “disminución” o “disminución de la expresión” se refiere a la expresión reducida de ARNm o proteína de un gen después del tratamiento de un reactivo, por ejemplo, un agente de iARN.

Como se usa en la presente, “enlace internucleotídico modificado” significa un enlace internucleotídico que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un enlace internucleotídico de referencia que tiene un enlace fosfodiéster. Un enlace internucleotídico modificado puede ser un enlace de origen no natural. En algunas modalidades, el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

Como se usa en la presente, “nucleótido modificado” se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un nucleótido de referencia correspondiente seleccionado entre: ribonucleótido de adenina, ribonucleótido de guanina, ribonucleótido de citosina, ribonucleótido de uracilo, desoxirribonucleótido de adenina, desoxirribonucleótido de guanina, desoxirribonucleótido de citosina y desoxirribonucleótido de timidina. Un nucleótido

modificado puede tener, por ejemplo, una o más modificaciones químicas en su azúcar, nucleobase y/o grupo fosfato. Adicional o alternativamente, un nucleótido modificado puede tener uno o más porción químicos conjugados con un nucleótido de referencia correspondiente.

5 Como se usa en la presente, “nucleótido” significa un compuesto orgánico que tiene un nucleósido (una nucleobase, por ejemplo, adenina, citosina, guanina, timina o uracilo, y un azúcar pentosa, por ejemplo, ribosa o 2'-desoxirribosa) unido a un grupo fosfato. Un “nucleótido” puede servir como unidad monomérica de polímeros de ácido nucleico tal como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico
10 (ARN).

 Como se usa en la presente, “oligonucleótido” significa un polímero de nucleótidos enlazados, cada uno de los cuales puede estar modificado o no. Un oligonucleótido tiene típicamente menos de aproximadamente 100 nucleótidos de longitud.

15 Como se usa en la presente, “extremo no apareado” se refiere al nucleótido o nucleótidos desapareados que sobresalen de la estructura híbrida de un oligonucleótido bicatenario. Un extremo no apareado puede incluir uno o más nucleótidos desapareados que se extienden desde una región híbrida en el extremo 5' o el extremo 3' de un oligonucleótido bicatenario. El extremo no apareado puede ser un
20 extremo no apareado en 3' o 5' en la cadena no codificante o la cadena codificante de un oligonucleótido bicatenario.

 El término “paciente”, como se usa en la presente, se refiere a un paciente humano.

Como se usa en la presente, “análogo de fosfato” significa una porción química que imita las propiedades electrostáticas y/o estéricas de un grupo fosfato. En algunas modalidades, un análogo de fosfato se ubica en el nucleótido terminal 5' de un oligonucleótido en lugar de un 5'-fosfato, que a menudo es susceptible a la eliminación 5 enzimática. Un análogo de 5'-fosfato puede incluir un enlace resistente a fosfatasa. Los ejemplos de análogos de fosfato incluyen 5' metileno fosfonato (5'-MP) y 5'-(E)-vinilfosfonato (5'-VP). En algunas modalidades, el análogo de fosfato es 5'-VP.

El término “% de identidad de secuencia” o “porcentaje de identidad de secuencia” con respecto a una secuencia de ácido nucleico de referencia se define 10 como el porcentaje de nucleótidos, nucleósidos o nucleobases en una secuencia candidata que son idénticos a los nucleótidos, nucleósidos o nucleobases en la secuencia de ácido nucleico de referencia, después de alinear las secuencias de manera óptima e introducir espacios o extremos no apareados, si es necesario, para lograr el por ciento máximo de identidad de secuencia. El alineamiento con el fin de 15 determinar el por ciento de identidad de secuencia del ácido nucleico puede lograrse de varias maneras que están dentro de la habilidad en las técnica, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles públicamente, por ejemplo, los descritos en Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.*, eds., 1987, Supp. 30, sección 7.7.18, Tabla 7.7.1), y que incluyen el programa informático BLAST, BLAST-2, ALIGN, 20 Megalign (DNASTAR), Clustal W2.0 o Clustal X2.0. Los expertos en la técnica pueden determinar los parámetros apropiados para medir el alineamiento, incluidos los algoritmos necesarios para lograr el máximo alineamiento en toda la longitud de las secuencias que se comparan. El porcentaje de “identidad de secuencia” puede

determinarse mediante la comparación de dos secuencias alineadas de manera óptima en una ventana de comparación, donde el fragmento de la secuencia de ácido nucleico en la ventana de comparación puede comprender adiciones o eliminaciones (p. ej., espacios o extremos no apareados) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o eliminaciones) para un alineamiento óptimo de las dos secuencias. El porcentaje puede calcularse mediante la determinación del número de posiciones en las que aparece el mismo nucleótido, nucleósido o nucleobase en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividir el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación, y multiplicar el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. El resultado es el por ciento de identidad de la secuencia de interés con respecto a la secuencia de consulta.

Como se usa en la presente, “iARN”, “agente de iARN”, “iARN”, “agente de iARN” y “agente de interferencia de ARN” significa un agente que media la degradación, específica de secuencia, de un ARNm objetivo mediante interferencia del ARN, por ejemplo, a través de la vía del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). En algunas modalidades, el agente de iARN tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, y la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido (p. ej., ARN bicatenario). En algunas modalidades, la cadena codificante tiene una porción de suministro conjugada con el extremo 3' de la cadena codificante o un nucleótido de la cadena codificante.

Como se usa en la presente, “cadena” se refiere a una sola secuencia contigua de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces internucleotídicos (por

ejemplo, enlaces fosfodiéster o enlaces fosforotioato). Una cadena puede tener dos extremos libres (por ejemplo, un extremo 5' y un extremo 3').

Como se usa en la presente, PPP1R15B se refiere al transcrito de ARNm de PPP1R15B. La secuencia de ácidos nucleicos del ARNm de PPP1R15B humana puede encontrarse en NM_032833.5 (sec. con núm. de ident.: 1). La secuencia de aminoácidos de la proteína de PPP1R15B humana se puede encontrar en NP_116222.4. La secuencia de ácidos nucleicos del ARNm de PPP1R15B de ratón se puede encontrar en NM_133819.3 (sec. con núm. de ident.: 425). La secuencia de aminoácidos de la proteína de PPP1R15B de ratón se puede encontrar en NP_598580.1.

Como se usa en la presente, “trastorno metabólico asociado a PPP1R15B” significa un trastorno metabólico asociado con la expresión, actividad, o función anormal de PPP1R15B.

Como se usa en la presente, “sujeto” significa un mamífero, que incluye gatos, perros, ratones, ratas, chimpancés, simios, monos y seres humanos. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en la presente, “tratamiento” o “tratar” se refiere a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, control, retraso o detención de la progresión de los trastornos o enfermedades descritos en la presente, o mejora de los síntomas del trastorno o la enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas del trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye la administración de una proteína o ácido nucleico o vector o composición para el

tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente, particularmente en un ser humano.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de agentes de iARN de PPP1R15B

5 Las cadenas independientes (codificante y no codificante) de los ARNbc típicamente se sintetizaron en un soporte sólido a través de un MerMade™ 12 (LGC Biosearch Technologies) o un sintetizador automatizado de oligonucleótidos similar. Las secuencias de las cadenas codificantes y no codificantes se muestran en las Tablas 2 y 3. Las cadenas codificantes se sintetizaron usando un CPG apropiado como
10 3'-Colesterol-TEG CNA CPG 500 (LGC Biosearch Technologies) o ftalamido amino C6 lcaa CPG 500 Å (Chemgenes), mientras que las cadenas no codificantes usaron soporte estándar (LGC Biosearch Technologies). Los oligonucleótidos se sintetizaron mediante química de fosforamidita a una escala adecuada para la experimentación in vitro o in vivo.

15 Se usaron reactivos estándar en la síntesis oligo (Tabla 5), donde se usó 0,1 M de hidruro de xantano en piridina como reactivo de sulfuración y se usó DEA al 20 % en ACN como lavado auxiliar posterior a la síntesis. Todos los monómeros (Tabla 6) se elaboraron a 0,1 M en ACN y contenían una bolsa trampa con tamices moleculares. La estructura del colesterol ligado se muestra en la Tabla 7.

20 Las cadenas no codificantes se escindieron y desprotegieron (C/D) a 45 °C durante 16-24 horas. Las cadenas codificantes se escindieron y desprotegieron típicamente del CPG usando 50 % frío (metilamina/hidróxido de amoníaco 28-30 %) a TA durante 2-3 horas, mientras que para las cadenas no codificantes se usó

típicamente DEA al 3 % en hidróxido de amoníaco (28-30 %, frío). C/D se determinó completa mediante IP-RP LCMS cuando los datos de masa resultantes confirmaron la identidad de la secuencia. La hidroxidesililación de ARN se realizar usando trihidrofluoruro de trietilamina en DMSO. Según la escala, el CPG se filtró a través de un filtro sin jeringa de PVDF de 0,45 μm , filtración al vacío Steriflip® de PVDF de 0,22 μm o liberación rápida Stericup® de PVDF de 0,22 μm . El CPG típicamente se volvió a lavar/enjuagar con EtOH al 30 %/agua libre de ARNasa después se filtró a través del mismo dispositivo de filtración y se combinó con el primer filtrado. Esto se repitió dos veces. Después, el material se dividió uniformemente en tubos de centrifuga cónicos para eliminar los compuestos orgánicos a través de Genevac™. Después de la concentración, los oligonucleótidos crudos se diluyeron nuevamente a la escala sintetizada con agua libre de ARNasa y se filtraron con un filtro sin jeringa de PVDF de 0,45 μm , filtración al vacío Steriflip® de PVDF de 0,22 μm o Stericup® de liberación rápida de PVDF de 0,22 μm .

Los oligonucleótidos crudos se purificaron mediante el sistema de purificación AKTA™ Pure usando cromatografía de intercambio aniónico (AEX) o de fase inversa (RP). Para AEX, una columna ES Industry Source™ 15Q con MPA: 20 mM de NaH_2PO_4 , ACN al 15 %, pH 7,4 y MPB: 20 mM de NaH_2PO_4 , 1 M de NaBr, ACN al 15 %, pH 7,4. Para RP, un ES Industry Source™ 15RPC con MPA: 50 mM de acetato de sodio con ACN al 10 % y MPB: ACN al 80 %. Se combinaron las fracciones que contenían una pureza de masa superior al 85 % sin impurezas > 5 %.

Los oligonucleótidos purificados se desalinizaron usando tubos de centrifugación de 3K MWCO de 15 ml a 3500xg durante ~30 min. Los oligonucleótidos

se enjuagaron con agua libre de ARNasa hasta que la conductividad del eluyente alcanzó < 100 usemi/cm. Después de completar la desalinización, se añadieron 2-3 ml de agua libre de ARNasa, después se aspiró 10x, la retención se transfirió a un tubo falcon de 50 ml, esto se repitió hasta completar la transferencia de oligo al medir la

5 concentración del compuesto en el filtro a través de nanodrop. Después, el oligonucleótido final se nanofiltró 2 veces mediante tubos de centrifugación de 15 ml 100K MWCO a 3500xg durante 2 min. Los oligonucleótidos ligados al colesterol se hibridaron en esta fase para dar ARNbc conjugado con colesterol mezclando alícuotas equimolares de cadenas codificantes y no codificantes a temperatura ambiente durante

10 30 minutos. Se analizaron los oligonucleótidos desalados finales para determinar la concentración (nanodrop en A260) caracterizado por IP-RP LC/MS para pureza másica y UPLC para pureza por UV.

Los agentes de iARN que comprenden una porción de GalNAc, p. ej., Fórmula (II), pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en

15 WO2022/271806.

Tabla 5 - Reactivos para la síntesis de oligonucleótidos

Reactivos
Solución activadora (ETT 0,5 M en ACN)
Cierre A (anhídrido acético, piridina en THF, 1:1:8)
Cierre B (1-metilimidazol en THF, 16:84)
Solución de oxidación (yodo 0,02 M en THF/piridina/agua, 70:20:10)

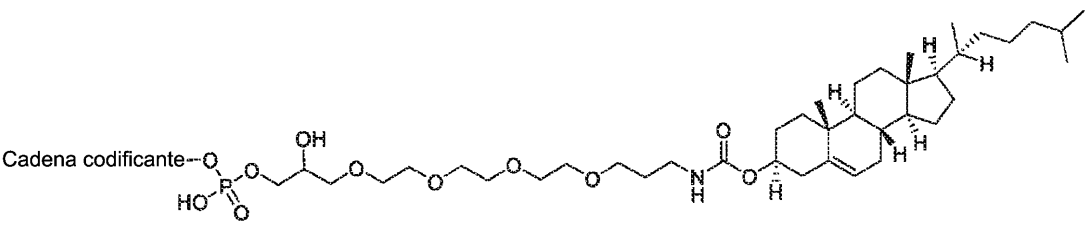
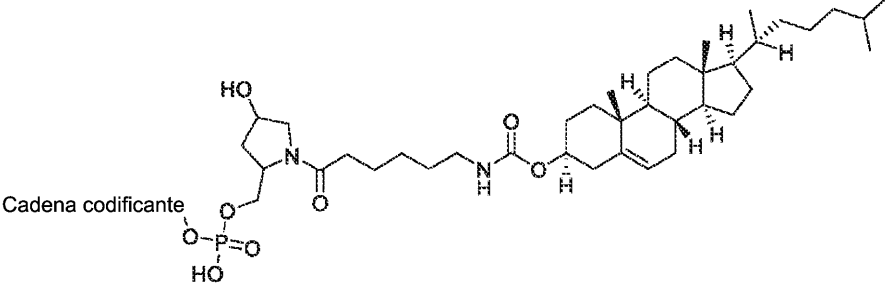
Solución de desbloqueo, TCA al 3 % en DCM (p/v)
Acetonitrilo (Anhydrosolv, máx. agua 10 ppm)
Hidruro de xantano (0,1 M en piridina)
Dietilamina (20 % en acetonitrilo)

Tabla 6 - Fosforamiditas

Fosforamidita	Abreviatura	Proveedor	Núm. de catálogo	CAS
DMT-2'-FA(Bz)-CE Fosfoamidita	fA	Hongene	PD1-001	136834-22-5
DMT-2'-F-C(Ac)-CE Fosfoamidita	fC	Hongene	PD3-001	159414-99-0
DMT-2'-FG(iBu)-CE Fosfoamidita	fG	Hongene	PD2-002	144089-97-4
DMT-2'-F-U-CE Fosfoamidita	fU	Hongene	PD5-001	146954-75-8
DMT-2'-O-Me-A(Bz)-CE Fosfoamidita	mA	Hongene	PR1-001	110782-31-5
DMT-2'-O-Me-C(Ac)-CE Fosfoamidita	mC	Hongene	PR3-001	199593-09-4
DMT-2'-O-Me-G(iBu)-CE Fosfoamidita	mG	Hongene	PR2-002	150780-67-9
DMT-2'-O-Me-U-CE Fosfoamidita	mU	Hongene	PR5-001	110764-79-9
Fosforamidita DMT-2'O-TBDMS-rA(bz)	A	Hongene	PR1-008	104992-55-4
Fosforamidita DMT-dC(Ac)	dC	Chemgenes	ANP-5560	154110-40-4
5'bis(POM) vinil fosfato-2'-Ome-	POM-VPmU	Hongene	PR5-032	BVPMUP23B2A1

U3'CE fosforoamidita				
Fosforoamidita abásica inversa	iAb	Chemgenes	ANP-1422	401813-16-9
Fosforoamidita abásica	Aba	Chemgenes	ANP-7058	129821-76-7

Tabla 7. Estructuras de colesterol ligado

	Estructura
1	
2	

Ejemplo 2. Caracterización *in vitro* de agentes de iARN de PPP1R15B

- 5 Los agentes de iARN de PPP1R15B seleccionados se ensayaron *in vitro* para evaluar la disminución de PPP1R15B en células cultivadas. La disminución de la expresión de PPP1R15B por estos agentes de iARN se somete a prueba usando el siguiente procedimiento: las células Hep3b humanas se plantaron y cada agente de iARN se añadió directamente a un pocillo individual. Se añadieron los agentes de iARN a
- 10 concentraciones de 500 nM y 50 nM, por duplicado. Se lisaron las células tratadas y se midió un análisis de los cambios en la expresión génica en las células tratadas con agentes de iARN usando kits Cells-to-CT siguiendo el protocolo del fabricante

(ThermoFisher A35377). Los ensayos de expresión génica prediseñados (suministrados como mezclas 20X) se seleccionaron de Applied Bio-systems (Foster City, CA, EE. UU.). Las eficiencias de estos ensayos (ThermoFisher Hs03044848_m1 PPP1R15B y ThermoFisher Hs99999905_m1 GAPDH) se caracterizaron con una serie de diluciones de ADNc. La RT-QPCR se realizó en placas de reacción MicroAmp Optical de 384 pocillos usando el sistema QuantStudio 7 Flex. Se usó el método delta-delta CT de normalización del gen constitutivo GAPDH para determinar las cantidades relativas de expresión génica. Se usó GraphPad Prism para determinar IC₅₀ con un ajuste logístico de tres parámetros. Los agentes de ARNip seleccionados se probaron además en múltiples concentraciones: 1000, 200, 40, 8, 1,6, 0,32, 0,064, y se usaron 0,0128 nM de ARNip conjugado con colesterol. Los resultados se muestran como porcentaje de disminución (% de KD) del transcrito de PPP1R15B.

La disminución de la expresión de PPP1R15B por los 7 principales agentes de iARN a 1000, 200, 40, 8, 1,6, 0,32, 0,064 y 0,0128 nM se evaluó en células Hepa1C1C7 (ratón) usando el mismo procedimiento descrito en células Hep3b. Los ensayos de expresión génica prediseñados (suministrados como mezclas 20X) se seleccionaron de Applied Bio-systems (Foster City, CA, EE. UU.). Las eficiencias de estos ensayos (ThermoFisher Mm00551747_m1 PPP1R15B y ThermoFisher 4352341E beta-actina) se caracterizaron con una serie de diluciones de ADNc. La RT-QPCR se realizó en placas de reacción MicroAmp Optical de 384 pocillos usando el sistema QuantStudio 7 Flex. Se usó el método delta-delta CT de normalización del gen constitutivo beta-actina para determinar las cantidades relativas de expresión génica. Se usó GraphPad Prism para

determinar IC50 con un ajuste logístico de tres parámetros. Los resultados se muestran como porcentaje de disminución (% de KD) del transcrito de PPP1R15B.

Resultados

La Tabla 8 muestra el porcentaje de disminución del ARNm de PPP1R15B

5 en células Hep3b humanas por los agentes de iARN de PPP1R15B ensayados. En la

Tabla 9 se muestra el porcentaje de disminución de PPP1R15B en células Hep3b

humanas por agentes de iARN de PPP1R15B seleccionados a diferentes

concentraciones. La Tabla 10 muestra el porcentaje de disminución de PPP1R15B en

células Hepa1C1C7 de ratón por agentes de iARN de PPP1R15B seleccionados.

10 **Tabla 8: Disminución *in vitro* del ARNm de PPP1R15B en células Hep3b humanas por agentes de iARN de PPP1R15B.**

Núm. de ARNbc	% promedio de KD de PPP1R15B - tratamiento 500 nM	Error estándar para % de KD de PPP1R15B - tratamiento 500 nM	% de promedio de KD de PPP1R15B - tratamiento 50 nM	Error estándar para % de KD de PPP1R15B - tratamiento 50 nM
80	-0,46	0,27	60,65	1,77
81	22,33	2,48	60,54	3,57
82	15,06	3,49	55,42	6,79
83	17,37	0,80	54,95	1,24
84	3,93	7,79	52,99	0,92
85	2,29	5,79	47,77	4,15
86	-6,58	1,42	46,37	0,29
87	-21,08	12,50	45,90	1,63
88	7,85	1,19	38,42	0,76
89	34,81	2,51	37,21	0,33
90	18,82	11,01	31,13	2,12
91	27,22	3,07	30,02	7,18
92	65,48	0,29	29,38	5,71

93	20,77	2,31	28,57	10,25
94	4,16	6,59	28,38	2,19
95	0,07	2,27	28,11	2,44
96	-8,98	14,18	26,76	10,55
97	6,94	6,23	26,26	7,95
98	2,29	1,30	25,96	3,25
99	24,20	1,49	24,87	5,69
100	33,87	6,41	24,69	6,38
101	11,00	0,06	23,70	1,91
102	-15,45	2,60	21,85	4,60
103	-19,22	4,18	21,83	5,19
104	5,62	9,00	21,71	5,30
105	17,12	3,33	21,56	3,38
106	14,92	2,19	21,52	0,70
107	22,67	2,38	21,35	1,24
108	12,90	5,40	21,21	14,91
109	0,14	3,27	20,14	3,74
110	-18,08	2,36	19,61	3,46
111	-30,03	3,07	18,29	4,46
112	-8,79	9,43	17,96	4,12
113	3,21	2,65	17,75	2,05
114	6,10	3,70	17,72	12,96
115	14,86	3,64	17,57	7,41
116	9,84	2,69	17,49	9,59
117	4,41	1,38	16,74	4,25
118	-3,61	0,95	15,97	3,27
119	-1,57	5,61	14,90	29,88
120	2,58	6,78	13,92	3,65
121	25,07	0,80	13,70	3,39
122	65,16	2,88	13,67	6,30
123	50,69	3,45	13,33	5,29
124	70,18	3,73	13,00	0,69
125	26,24	8,21	12,90	3,82

126	44,11	0,91	12,28	21,80
127	10,97	3,67	12,05	14,29
128	73,32	2,34	10,44	2,22
129	58,78	5,06	10,16	2,72
130	7,42	0,10	9,55	1,50
131	68,09	1,43	9,50	2,65
132	50,67	2,31	8,09	7,74
133	59,31	0,84	7,76	0,92
134	65,01	2,36	7,25	2,81
135	54,92	3,58	6,99	3,53
136	11,69	5,60	6,03	42,65
137	31,24	2,44	5,31	6,73
138	-2,48	7,05	4,89	0,91
139	57,44	0,96	4,73	2,02
140	6,19	18,62	4,45	2,55
141	49,66	8,28	3,44	0,61
142	1,80	5,47	2,86	2,90
143	45,87	7,25	2,40	11,17
144	43,09	2,93	1,99	6,09
145	18,58	4,70	1,34	3,93
146	13,13	14,65	1,18	0,35
147	46,12	7,83	0,55	26,92
148	41,25	0,61	0,09	9,23
149	13,81	13,91	-0,09	1,57
150	38,59	10,07	-0,65	1,89
151	34,31	7,58	-1,21	7,61
152	-22,67	2,30	-1,98	0,92
153	25,60	2,96	-5,27	10,87
154	57,06	2,02	-5,49	6,80
155	52,67	3,00	-5,63	2,09
156	59,68	3,48	-6,54	45,79
157	-6,20	3,64	-7,76	15,86
158	-7,97	0,61	-8,40	5,32

159	-33,30	8,16	-8,60	27,59
160	19,38	18,33	-9,54	15,78
161	-6,77	12,15	-10,14	3,28
162	-1,65	32,85	-15,67	14,89
163	9,79	16,01	-17,27	23,66
164	-5,18	23,75	-17,37	16,74
165	2,88	11,88	-32,89	42,03
166	20,94	1,82	-38,76	23,80
167	5,22	7,40	-41,21	18,60
168	61,65	1,11	-600,05	623,10

Tabla 9: Disminución *in vitro* de PPP1R15B en células Hep3b humanas por agentes de iARN de PPP1R15B

Núm. de ARNbc	% de KD de PPP1R15B en células Hep3b (humanas)								PPP1R15B IC50 (nM) Humano
	1000 nM	200 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,32 nM	0,064 nM	0,0128 nM	Ajuste de 3 parámetros
92	75,93	61,06	37,46	31,80	16,60	20,94	16,17	17,78	79,82
122	71,69	63,12	46,96	22,39	21,39	17,13	7,52	14,22	34,08
124	79,34	61,07	40,10	21,42	17,13	15,47	12,91	10,21	70,83
128	81,78	67,98	43,83	17,69	24,22	15,65	11,37	16,29	66,43
129	66,81	41,14	24,55	16,81	17,43	11,28	13,05	16,37	287,60
131	70,63	61,13	40,08	18,54	15,91	22,37	-9,58	21,50	48,47
132	52,61	36,84	14,30	15,91	13,41	19,37	11,08	18,66	333,00
133	72,93	47,70	25,02	24,26	12,54	11,87	7,87	5,01	167,10
134	71,10	58,21	31,38	9,93	9,50	24,09	20,61	7,96	110,60
135	66,83	54,54	29,51	15,96	12,66	0,93	1,51	-15,40	40,31
139	64,91	40,59	22,68	12,08	7,83	13,08	-4,83	0,08	139,30
144	66,79	42,14	22,20	23,55	14,33	1,85	12,71	-17,96	114,50
145	30,99	23,42	14,80	-15,35	15,52	13,58	-4,64	4,49	135,20
146	12,80	3,05	13,07	10,28	6,78	17,17	16,37	-7,15	>500
147	31,42	37,41	10,04	2,12	3,21	4,79	1,17	-3,60	64,72

148	56,16	31,08	3,13	16,88	9,55	-11,65	7,78	-0,06	352,60
150	48,52	33,40	7,34	5,86	-6,12	-12,13	-17,01	-12,72	76,19
154	70,49	59,04	19,22	23,46	16,64	-0,77	4,47	-39,05	50,29
156	70,08	76,54	59,57	53,38	9,00	12,08	-19,98	12,87	4,58
168	47,18	23,20	10,44	15,14	28,62	-3,08	-8,07	-24,92	0,26
Control no dirigido	8,83	-5,11	-12,21	-0,20	-1,20	-21,94	13,20	-6,50	

Tabla 10: Disminución *in vitro* de PPP1R15B en células Hepa1C1C7 de ratón por agentes de iARN de PPP1R15B.

	% de KD de PPP1R15B en células Hepa1C1C7 de ratón								PPP1R15B IC50 (nM) de ratón
Núm. de ARNbc	1000 nM	200 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,32 nM	0,064 nM	0,0128 nM	Ajuste de 3 parámetros
92	63,28	39,37	18,40	9,88	5,56	4,16	-10,91	-2,84	124,90
122	54,91	45,75	25,74	12,77	-0,24	4,01	-8,16	-11,23	30,72
124	59,98	42,23	21,56	13,28	4,37	0,35	5,10	-1,08	91,70
128	56,63	34,52	14,04	2,23	-0,06	-0,03	-5,72	-5,16	141,30
131	65,61	46,65	25,18	14,62	2,68	7,41	-0,51	-1,65	78,90
135	29,85	26,90	17,27	8,47	3,09	3,20	-0,74	-4,40	23,78
156	42,47	29,51	17,96	10,22	8,92	6,85	10,09	-2,66	108,00
Control no dirigido	-16,83	-19,10	-11,07	1,76	-2,10	5,18	-2,65	0,71	

5 Ejemplo 3. Caracterización *in vivo* de agentes de iARN de PPP1R15B

seleccionados en ratones

La eficacia de los agentes de iARN de PPP1R15B seleccionados se estudió en ratones.

Estudio de potencia de iARN de PPP1R15B

Los animales fueron alojados individualmente en una instalación de temperatura controlada con ciclo de luz/oscuridad de 12h/12 h y alimentados con una dieta estándar de pienso (TD2014; Teklad Diets). Los protocolos de animales fueron aprobados por Eli Lilly and Co., Animal Use and Care Committee (Protocolo núm. 20-025). Los ratones machos C57BL/6 fueron dosificados por vía subcutánea con control de vehículo (PBS) o un agente de iARN (5 mg/kg), n=6 por grupo. Los animales se sacrificaron 14 días después de la dosis y se extrajeron los hígados. Se aisló el ARN de tejido de hígado usando el reactivo TRIzol (Invitrogen) y el kit de purificación de ARN total PureLink Pro 96 (Invitrogen). El ARN se transcribió en ADNc usando un kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Se usaron ensayos Taqman para RPLP0 (MM01974474_GH, Applied Biosystems), PPP1R15B (mm00551747_m1, Applied Biosystems) para medir la expresión génica usando QuanStudio 7 Flex y normalizados a ARNm de RPLP0.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 11 como el porcentaje de disminución (% de KD) de PPP1R15B relativo al grupo de vehículo.

Tabla 11: Disminución *in vivo* de PPP1R15B en hígado de ratón por agentes de iARN de PPP1R15B conjugados con GalNAc

<u>Núm. de ARNbc</u>	<u>% promedio de KD</u>	<u>Error estándar (n de 6)</u>
Vehículo	1,0	0,1
92	79,1	1,0
122	86,4	0,9

124	71,2	1,5
128	81,3	1,0
131	83,2	1,5
135	63,0	2,3
156	65,4	1,1

Eficacia del agente de iARN de PPP1R15B en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO)

Los animales fueron alojados individualmente a la termoneutralidad con ciclo
 5 de luz/oscuridad de 12h/12 h y alimentados con una dieta alta en grasas al 60 %
 (D12492; Research Diets). Los ratones machos C57Bl/6J (Jax 380050, The Jackson
 Laboratory) fueron tratados con agente iARN o control de vehículo (PBS, Invitrogen)
 por vía subcutánea a 10 mg/kg (n=4 para vehículo, n=6 para el grupo de ARNip). Los
 animales fueron sacrificados 14 o 28 días después de la dosis y se extrajeron los
 10 hígados para confirmar la disminución génica. El aislamiento de ARN y la expresión
 génica se ensayaron como se describió anteriormente.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 12 como el
 porcentaje de disminución (% de KD) de PPP1R15B relativo al grupo de vehículo.

15 **Tabla 12: Disminución de PPP1R15B en muestras hepáticas recogidas de ratones
 DIO después del tratamiento con agente de iARN de PPP1R15B.**

	Día 14 después de la dosis		Día 28 después de la dosis		
Núm. de ARNbc	% promedio de KD	Error estándar	% promedio de KD	Error estándar	n
Vehículo	1,0	0,1	1,0	0,1	4,0
122	69,2	4,0	49,5	5,8	6,0

Ejemplo 4. El agente de iARN de PPP1R15B potencia la pérdida de peso corporal inducida por agonistas de GLP-1R en ratones DIO

Los animales fueron alojados individualmente a la termoneutralidad con ciclo
5 de luz/oscuridad de 12h/12 h y alimentados con una dieta alta en grasas al 60 % (D12492; Research Diets). Se dosificaron ratones machos C57Bl/6J (Jax 380050, The Jackson Laboratory) por vía subcutánea con un control no dirigido (NTC, 10 mg/kg), agente de iARN de PPP1R15B (10 mg/kg), agonista de GLP-1R (3 nmol/kg/día), o una combinación de agente de iARN de PPP1R15B y agonista de GLP-1R (n=6 para cada
10 agente). Los animales fueron monitoreados diariamente para el peso corporal, la ingesta de alimentos y se les realizó la eutanasia 18 días después de la dosis cuando se extrajeron los hígados para la confirmación de la disminución genética. El ARN se aisló del tejido hepático usando reactivo TriZol (Invitrogen) y el mini kit RNeasy Plus (Qiagen). El ARN se transcribió en ADNc usando un kit de transcripción inversa de
15 ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Se usaron ensayos Taqman para RPLP0 (MM01974474_GH, Applied Biosystems), PPP1R15B (mm00551747_m1, Applied Biosystems) para medir la expresión génica usando QuanStudio 7 Flex y normalizados a ARNm de RPLP0.

Los resultados de este estudio mostraron que una dosis única de agente de iARN o la dosificación diaria con agonista de GLP-1R redujo el peso corporal en 13 % y 8 % respectivamente después de 11 días, mientras que el tratamiento combinado condujo a ~32 % de pérdida de peso corporal (Figura 1).

5 **Ejemplo 5. El agente de iARN de PPP1R15B mejora el gasto energético en ratones DIO**

Para investigar el efecto del agente de iARN de PPP1R15B sobre la tasa metabólica de todo el cuerpo, los animales fueron alojados individualmente en jaulas metabólicas (Sable Systems) a la termoneutralidad con ciclo luz/oscuridad de 12h/12 h y alimentados con una dieta alta en grasas al 60 % (HFD, D12492; Research Diets). Los animales tenían acceso a demanda al agua y HFD cuando se encuentran en jaulas metabólicas. Se determinó el gasto energético en ratones obesos tratados con vehículo (n = 6) o el agente de iARN de PPP1R15B (ARNbc núm. 122; 10 mg/kg, n = 6) usando un sistema de respirómetro abierto (Sable Systems). El gasto energético se calculó por métodos estándar usando el consumo de oxígeno (VO_2 , ml/kg/h) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2 , ml/kg/h) para llegar al gasto energético en kilocalorías (kcal) por día ($1,440 (3,9 VO_2 + 1,1 VCO_2)$, Weir, 1949, J. Physiol. 109:1-9).

Como se muestra en la Figura 2, los ratones que recibieron el agente de iARN de PPP1R15B mostraron un aumento del gasto energético diario en comparación con el grupo de control de vehículo de manera estadísticamente significativa a partir del día 2 y continuando a lo largo del período de tratamiento de 10 días.

LISTADO DE SECUENCIAS

Sec. con núm. de ident.	Secuencia (5' a 3')
1	ATTTTGGGCT TCGCTTCCAC CGCACCAGCC GGCCTACCCA GTCCTTCCGG TATCGCGTTG CTCAGGGGCT TTTCAACCCT CTGTCAGTCG GAAAACCATC GCCGAGGCCG TGGGGGGACT CCTATCCATG GTGTTGAAGC GTCGAGCCGA CTAGGGAACC TCCTTCCCCG CCAGGATGGA AGTCGCATCA GTCGCCGCCT ATTGCGCGGG CTGTTCTTCC CTGTGTTCTG CCGCCCGCTG CCGCATTTCG TGCCCTCTGT GGCTTTTCTG CTGGCTCGAA GATCGGCCTG GAGCAGCGAC GCCACCGCTG GGCAAGGCCG AGACTCTGTA GGCTTCCTCC GAATCCCGTC GACCTCCAGC CGCTGAGCGC CGCGGCCCTA CCTGAGAGAC TGTCAGAAAA AAGGAGATGG AGCCGGGGAC AGGCGGATCG CGGAAACGGC TTGGCCCTCG GGCGGGCTTC CGGTTCTGGC CACCCTTTTT CCCTCGGCGA TCGCAAGCAG GCTCTTCTAA GTTCCCGACG CCTCTTGGCC CGGAAAACTC CGGGAACCCC AACTGCTTT CCTCTGCCCA GCCCGAGACT CGGGTCAGTT ACTGGACGAA ACTGCTCTCC CAGCTCCTTG CGCCGCTCCC CGGATTGCTT CAGAAGGTGC TAATTTGGAG CCAACTTTTC GGTGGAATGT TTCCGACCAG ATGGCTAGAT TTTGCTGGAG TCTACAGCGC CCTGAGAGCC CTGAAGGGAC GGGAGAAACC AGCCGCCCCC ACAGCGCAGA AATCTTTGAG TTCGCTGCAG CTCGACTCCT CAGACCCCTC GGTCACCACT CCCCTTGATT GGCTAGAGGA GGGGATCCAC TGGCAATACT CGCCCCCAGA CCTAAAATTG GAGCTTAAGG CCAAGGGAAG TGCTTTGGAC CCTGCAGCAC AGGCTTTTCT CTTAGAGCAG CAGCTGTGGG GAGTGGAGCT GTTGCCCACT AGCCTTCAAT CCCGTCTGTA CTCTAACCGG GAACTTGGCT CTTGCCCCCTC TGGGCCTCTA AACATTCAAC GCATAGACAA TTTCAGTGTG GTATCCTATT TGCTGAACCC TTCCTACCTG GACTGCTTTC CTAGGCTAGA AGTCAGCTAT CAGAACAGTG ATGGAAATAG CGAGGTAGTC GGCTTCCAGA CACTAACCCC AGAGAGCAGC TGCCTGAGAG AGGACCATTG TCATCCCCAG CCGCTGAGTG CAGAACTCAT TCCGGCCTCG TGGCAGGGAT GTCCACCTCT TTCTACGGAA GGCCTACCAG AAATTCACCA TCTTCGCATG AAACGGCTGG AATTCCTTCA ACAGGCTAGC AAGGGGCAAG ATTTACCCAC CCCTGACCAG GATAATGGCT ACCACAGCCT GGAGGAGGAA CACAGCCTTC TCCGGATGGA TCCAAAACAC TGCAGAGATA ACCCAACACA GTTTGTTCTT GCTGCTGGAG ACATTCTCTG AAACACCCAG GAATCCACTG AAGAAAAAAT AGAATTATTA ACTACAGAGG TTCCACTTGC TTTGGAAGAA GAGAGCCCTT CTGAGGGGCTG TCCATCTAGT GAGATACCTA TGGAAAAGGA GCCTGGAGAG GGCCGAATAA GTGTAGTTGA TTAATCATAC CTAGAAGGTG ACCTTCCCAT TTCTGCCAGA CCAGCTTGTA GTAACAACT GATAGATTAT ATTTTGGGAG GTGCATCCAG TGACCTGGAA ACAAGTTCTG ATCCAGAAGG TGAGGATTGG GATGAGGAAG CTGAGGATGA TGGTTTTGAT AGTGATAGCT CACTGTCAGA CTCAGACCTT GAACAAGACC CTGAAGGGCT TCACCTTTGG AACTCTTCT GCAGTGTAGA TCCTTATAAT CCCCAGAACT TTACAGCAAC AATTCAGACT GCTGCCAGAA TTGTTCTCTG AGAGCCTTCT GATTGAGAGA AGGATTTGTC TGGCAAGTCT GATCTAGAGA ATTCCTCCCA GTCTGGAAGC CTTCTGAGA CCCCTGAGCA TAGTTCTGGG GAGGAAGATG ACTGGGAATC TAGTGCAGAT GAAGCAGAGA GTCTCAAAC GTGGAACCTA TTCTGTAATT CTGATGACCC

CTACAACCCT TTAAATTTTA AGGCTCCTTT TCAAACATCA GGGGAAAATG
 AGAAAGGCTG TCGTGACTCA AAGACCCCAT CTGAGTCCAT TGTGGCCATT
 TCTGAGTGTC ACACCTTACT TTCTTGTAAG GTGCAGCTGT TGGGGAGCCA
 AGAAAGTGAA TGTCAGACT CGGTACAGCG TGACGTTCTT TCTGGAGGAA
 GACACACACA TGCAAAAGA AAAAAGGTAA CCTTCCTTGA AGAAGTTACT
 GAGTATTATA TAAGTGGTGA TGAGGATCGC AAAGGACCAT GGAAGAATT
 TGCAAGGGAT GGATGCAGGT TCCAGAAACG AATTCAAGAA ACAGAAGATG
 CTATTGGATA TTGCTTGACA TTTGAACACA GAGAAAGAAT GTTTAATAGA
 CTCCAGGGAA CATGCTTCAA AGGACTTAAT GTTCTCAAGC AATGTTGAGT
 TGGCAGCCTG TAGTCCTAGC TAGCATACAC TACCTCTTAC CTGAGAGGTG
 TCTTTTAAAA ACAATCTTG GCAGCTGTCC TTTGACATTT TTTTTTTTAG
 AGGAAATGTA ACTTGGATCT AGTTTAATTT TTTTTTTTGC AACATATCCC
 ACTCAGAAAC ATTCAGGTTT GAAGCCAGCC CTGATAATGA AGGATGAACT
 AGTGTGATTT CTAATCCTCC CTTTTTTGAT TTAGTTGGAT GTGCTTTTAA
 ATGTCCTTTG CCTGCATGAG GTGGAAAGGG GACCTTTTTG AGTTGTCATT
 TTGCACTTTC AAAACTTATT TTCTTGAAA ACAATATTTA TAGGGCTTAA
 AGCCCATTTT CATTTCTAAT CTAAATTATG TGTGCCTATC TGAAAACCTT
 GGGCTCTTTC TTGTTTCTTT CCCAAAATTC AGAAGTTAAT GGGCTTTTAT
 GTTTTTCTAT ATTTTTTTTA TTTCAATGAT TTGGCCTGTC TATGTTAGGC
 TAAAAAATAA CCTTGTGTAT GCTACCAACT TAAAGTGCAT TATTTTGTGT
 CACTTTTTTT TTTCTTGTA AAATGACTTG GATTGAAAAT ATGTGGTAGC
 CTTTTTATTT CTACATTAAG TTCTACCTAG GATATTTCCA AGGACTGCCA
 CAAAACCCAT ATGTGCAGTA CTTTACTACT TTGGGAAAGC TGCATCTTTC
 TACCACATTT TAACATCTAA TATATTTAAT TTCTTTGAAG AGGGTTCTGT
 GTACGTTATT GTAGTTCCCA GTTTAATATA GTTCTTTGTA TCTCTTAACA
 GGTGGAAGTT ATTGCAAAAC ACTCTGGAAA GTAATAATTA CATCATAATC
 ATTTATTTTT TAAACTTAAA AGCCTAGAAA TTTCTAGAA AGAAAATAGG
 AGACATCTCA GAGCAATTTG GTTTTGGTGT ATATGTTCTC AACAGAAAAC
 CAGTGTTAAT GAATATCATG CCTCAGCACT GTCACCTTTA AAACCTGTCA
 GGATCCCACT GTAAAATTGG AAATGGGCAG TTCTGAATTT TCACGTTTGA
 AATGTAAAAT ATAACTTCA GTCAATATCC AGGTTTATTG TGTCTACTA
 TTTAATAATG AGAGAAGTAA TGGCAAGGCC TTTACTTTCA GGAAAGGATA
 GAAGTATAGA TTAATGACTG GAAAGTTTTA ATATATTTAG CCCAAAGGTT
 ACTTTGAATT GAAGTCTTTG CATTGACTGT TTGTGTTTGG TTTATTTGTT
 TAGCTTTACA AGGTACACAT AAGTTAGGTT GAGGGGTTGT TAACCCTTCC
 GTGGTCTGCT TTCATTCCGT GTGCTTCCTG TCACAGGTAA TGGAAAACAT
 AAGTAGAATA GGTGACCTCT TAGTTTTGAA CTTATTTAAG TGTGGGGATG
 AATTTTTCAT CAGAAGTGCT TACAGGGTTA CTACCTCAGT TTACAATCTA
 CCTGGTCATT ATTTTATTTT TATCCAGTTC TAAGAACTGC CTCCACTGTT
 TATATATTCA TAATTAAACA CATTGAGAAT GCAACACTAT AAAAGCTGGT
 CAAATTTTTG CAGAGCCCTT ATTCTGTGTG TTTTTGTTT TTTTCTTTTT
 TTTTTGAGAC AGAGTCTCGT TCGGTCCCCC AGCTTGGAGT GCAGTGGCGC
 GATCTCGGCT CACTGCAACC TCCGCCTCCT GGGTTCACGC GATTCTCCTG
 CCTCAGCCTC CCGAGTAGCT GGGATTACAG GCACACACCA CCACGCCCGG
 CTAATTTTTT GTGTCTTTTT AGTAGAGACG GGGTTTCGCT ATGTTGGCCA
 GACTGGTCTT GAACTGCTGA CCTCGTGATC CGCCCGCCTC GGCTCTCAA
 AGTGCTGGGA TTCTGTGTGT TTTGTGCACC TCCACTTTAG GTAATCATAG
 GGAGCACATT TACAGGATGG TCTAATAACA TGAAAACAGG CTAGTTTCAA
 GCAACAGCAA TGTCGGTTGG AAAGCAGGCG TCATTTGCCT TGAAAAAAGC
 CTTTTGACAA CATAAGGCA TTCTTTTAAA ACCAGGCTGA AACATTTTAT
 TTCCGAGACT TAACGTTGTG TTTCTGTTT CTAAACCTA GCACCTCTGT

	GTATTTGAAA ATAATGAGAC ATCTTTCATT GGATTTTGGGA AAATTGTTCC CCATGGGATT CTAACCTCAC TACCAAATGA GTGAAAGCTT GATTAAGAGT TCTTCCATAT ACTAGCCTCC TTGGAAGAAG TGATCAGAAG GTGATAAGAA GGACAGAAAG GACTATTTTA AAGTTGGACT GAAGGAGAAA AAAGCAAAAT TCTTGTTTCA TCCCAATTCT AGTTAGAACA AAGTTAAACC CCCGTAATCT TAAAGAGAAA ATCTTTGGAG GTTTTAATTA AACATTTTAT ACATTTAAAG TCTTGTTAAT GGTGCTTTAA GTGTCAATGT AGCATGTAAA AGGCTTTGTA CAGACAGGTA AAAGTTCCAT TTCTGAGTGA TGAAATGTAA CACTTCTTCA TCTTTAACTT GAAATCAAAA CTATCAGATT TTATTTTTGT ATAATTTAAG GAAGGTAAAG TTAGGGGACT AGAAGACTCT AAATTGGCTT CTACAGATCA ATAATTTAAA TGTAAGTAGT TGGGATTTTA TAGTTAAAAT TATATTTGTG TATATAACAT AACTAATCTG TAAATTGTAA TAAATATATT TGCAATTATT AAATGTTAA
2	UACGUGUAACGUGGAGAU
3	GAUGAAGCAGAGAAUCUU
4	UGUAUAUAAUUAUUAACU
5	GGCACACACCAUUAUGCC
6	AGCAGUCUGUUUUGUGAA
7	GAAGUUGCCAUUGGCUAC
8	UAAUGGGCUUUAUGGGUU
9	GGUGUCCCCUGCUGCAGA
10	UCUGAAUCAGACGUGGAA
11	UUAUAUUUUGGGAGGCGC
12	GUUUGGCUUGCACAUGGC
13	GACUGGGAAAGCGGGGUU
14	AGAAACGAAUUCAAGAAA
15	AAGAUAAUGGCUAUCAUA
16	GCUAACAAAGGGCAAGAG
17	CGGUCGCCACCGCUUGCG
18	GGAAACGCCGCCGUCGUC
19	CGAUCGCACGCCUGCUCU
20	AUGGACCCACAACAUUGC
21	CUUCUGGAGGCAGGGGCU
22	UAACUAAUCUGUAAAUUG
23	UCCGCCUCUCGGGAGGCA
24	CGGGAGGAAUCUGCCGCU
25	AACUAGGGGGUAUUUGGG
26	UCUUUUUAAGAUUUUCC

27	GAGAAGCAAAGCAGAAAG
28	AACGCACAGGGCCCCGGAA
29	CGCACGCCUGCUCUUCGG
30	GCGGCCAUUUUGAGCUUC
31	GAACUCCGCUCUGCCCGA
32	UGGACAUGUUUUUAAAGA
33	ACCAUAGUUCGGGGAGG
34	CGGAGCCCACUGAGAAAA
35	GCCGUUGCGGGCAGAGAU
36	GCCUCUUCUGAGGCUACA
37	CGCCUCUCUCUACAGAAG
38	GCAAACUGUCCAUUUGGA
39	GUGAGGCAAGUCCGCCUC
40	UCUCUGUAGCUUUAAGA
41	ACCAGAUGGCUAGAUUUU
42	CUUACUUUCUUGUAAGGC
43	UCACCUUUGGAACUCUUU
44	GAAACGAAUUAAGAAAC
45	UUUGCACUUUCAAACGU
46	UAUUUAUAAGUGGUGAU
47	UAAGUGGUGAUGAGGAUC
48	CAACAAACUGAUAGAUUA
49	AUGGAUGCAGGUUCCAGA
50	GAGUAUUUAUAAGUGGU
51	GCAGGUUCCAGAAACGAA
52	ACUACCUCAGUUUAUAAU
53	ACGAAUUAAGAAACAGA
54	GAUAGAUUAUAUUUUGGG
55	UAUAUAAGUGGUGAUGAG
56	AGGUUCCAGAAACGAAU
57	CAGGUUCCAGAAACGAAU
58	UACCUCAGUUUAUAAUCU
59	UAGCAACAAACUGAUAGA

60	CCAUUUUGAGCUUCGCUU
61	AGGGAUGGAUGCAGGUUC
62	CACCCCUGACCAAGAUAA
63	UUAAGGCUCCUUUUAAC
64	AUUCAGACGGCUGCCAGA
65	AACGAAUUCAAGAAACAG
66	GAUGAGGAUCGCAAAGGA
67	UGAUAGAUUAUAUUUUGG
68	AAGGCCUUCACCUUUGGA
69	AUUUAUUUUUGGGAGGCG
70	GAUGGAUGCAGGUUCCAG
71	CAUACCUUACUUUCUUGU
72	GCAACAAACUGAUAGAUU
73	UAUCCAGGUUUGUUGUGU
74	GGCCAUUUUGAGCUUCGC
75	AGAUUAUAUUUUGGGAGG
76	CCAGAUGGCUAGAUUUUG
77	AAAAAUGUUUAUAGAC
78	UGAUGAGGAUCGCAAAGG
79	UUGAUUGGCUAGAGGAGG
80	UGAUUGGCUAGAGGAGGG
81	UUUACGUGUAACGUGGAGUA
82	CAGAUGAAGCAGAGAAUCUUA
83	UUUGUAUAUAAUUAUUAACUA
84	AAGGCACACACCAUUAUGCCA
85	GAAGCAGUCUGUUUUGUGAAA
86	CAGAAGUUGCCAUUGGCUACA
87	AUUAAUGGGCUUUAUGGGUUA
88	GCGGUGUCCCCUGCUGCAGAA
89	UGUCUGAAUCAGACGUGGAAA
90	GAUUAUAUUUUGGGAGGCGCA
91	UUGUUUGGCUUGCACAUGGCA
92	UUGACUGGGAAAGCGGGGUUA

93	CCAGAAACGAAUUCAAGAAAA
94	CCAAGAUAAUGGCUAUCAUAA
95	AGGCUAACAAAGGGCAAGAGA
96	CGCGGUCGCCACCGCUUGCGA
97	CCGGAAACGCCGCCGUCGUCA
98	GGCGAUCGCACGCCUGCUCUA
99	GGAUGGACCCACAACAUUGCA
100	UUCUUCUGGAGGCAGGGGCUA
101	AUUAACUAAUCUGUAAAUUGA
102	AGUCCGCCUCUCGGGAGGCAA
103	GACGGGAGGAAUCUGCCGCUA
104	UUAACUAGGGGGUAUUUGGGA
105	GGUCUUUUUAAGAUUUUCCA
106	GAGAGAAGCAAAGCAGAAAGA
107	GGAACGCACAGGGCCCGGAAA
108	AUCGCACGCCUGCUCUUCGGA
109	CUGCGGCCAUUUUGAGCUUCA
110	GGGAACUCCGCUCUGCCCGAA
111	CUUGGACAUGUUUUUAAAGAA
112	CGACCAUAGUCCGGGGAGGA
113	GCCGGAGCCCACUGAGAAAAA
114	CAGCCGUUGCGGGCAGAGAU
115	AGGCCUCUUCUGAGGCUACAA
116	UCCGCCUCUCUCUACAGAAGA
117	GUGCAAACUGUCCAUUUGGAA
118	GGGUGAGGCAAGUCCGCCUCA
119	GCUCUCUGUAGCUUUAAGAA
120	CUACCAGAUGGCUAGAUUUUA
121	ACCUUACUUUCUUGUAAGGCA
122	CUUCACCUUUGGAACUCUUUA
123	CAGAAACGAAUUCAAGAAACA
124	AUUUUGCACUUUCAAAACGUA
125	AGUAUUUAUAAGUGGUGAUA

126	UAUAAGUGGUGAUGAGGAUCA
127	AGCAACAAACUGAUAGAUUAA
128	GGAUGGAUGCAGGUUCCAGAA
129	CUGAGUAUUUAUAUAAGUGGUA
130	AUGCAGGUUCCAGAAACGAAA
131	AAACUACCUCAGUUUAUAAUA
132	AAACGAAUUCAAGAAACAGAA
133	CUGAUAGAUUAUAUUUUGGGA
134	AUUUAUAUAAGUGGUGAUGAGA
135	GCAGGUUCCAGAAACGAAUUA
136	UGCAGGUUCCAGAAACGAAUA
137	ACUACCUCAGUUUAUAAUCUA
138	UGUAGCAACAAACUGAUAGAA
139	GGCCAUUUUGAGCUUCGCUUA
140	CAAGGGAUGGAUGCAGGUUCA
141	CCCACCCCUGACCAAGAUAAA
142	UUUUAAGGCUCCUUUUAACA
143	CGAUUCAGACGGCUGCCAGAA
144	GAAACGAAUUCAAGAAACAGA
145	GUGAUGAGGAUCGCAAAGGAA
146	ACUGAUAGAUUAUAUUUUGGA
147	GGAAGGCCUUCACCUUUGGAA
148	AGAUUAUAUUUUGGGAGGCGA
149	GGGAUGGAUGCAGGUUCCAGA
150	AUCAUACCUUACUUCUUGUA
151	UAGCAACAAACUGAUAGAUUA
152	AAUAUCCAGGUUUGUUGUGUA
153	GCGGCCAUUUUGAGCUUCGCA
154	AUAGAUUAUAUUUUGGGAGGA
155	UACCAGAUGGCUAGAUUUUGA
156	AGAAAAAUGUUUAAUAGACA
157	GGUGAUGAGGAUCGCAAAGGA
158	UCUUGAUUGGCUAGAGGAGGA

159	CUUGAUUGGCUAGAGGAGGGA
160	UAUCUCCACGUUACACGUAAAAU
161	UAAGAUUCUCUGCUUCAUCUGCA
162	UAGUUAUAUUAUAUAUACAAUA
163	UGGCAUAAUGGUGUGUGCCUUUG
164	UUUCACAAAACAGACUGCUUCCC
165	UGUAGCCAAUGGCAACUUCUGUU
166	UAACCCAUAAAGCCCAUUAUUUU
167	UUCUGCAGCAGGGGACACCGCCU
168	UUUCCACGUCUGAUUCAGACAGG
169	UGCGCCUCCCAAAUAUAUAUCUA
170	UGCCAUGUGCAAGCCAAACAAGA
171	UAACCCCGCUUUCCCAGUCAAGA
172	UUUUCUUGAAUUCGUUUCUGGAA
173	UUAUGAUAGCCAUUAUCUUGGUC
174	UCUCUUGCCCUUUGUUAGCCUGG
175	UCGCAAGCGGUGGCGACCGCGGU
176	UGACGACGGCGGCGUUUCCGGUG
177	UAGAGCAGGCGUGCGAUCGCCGA
178	UGCAAUGUUGUGGGUCCAUCCGG
179	UAGCCCCUGCCUCCAGAAGAAAC
180	UCAAUUUACAGAUUAGUUAUAUA
181	UUGCCUCCCGAGAGGCGGACUUG
182	UAGCGGCAGAUUCCUCCCGUCCU
183	UCCCAAUAACCCCUAGUUAAAA
184	UGGAAAUAUCUAAAAAGACCUA
185	UCUUUCUGCUUUGCUUCUCUCUA
186	UUUCCGGGCCCUGUGCGUUCUG
187	UCCGAAGAGCAGGCGUGCGAUCG
188	UGAAGCUCAAAAUGGCCGCAGCC
189	UUCGGGCAGAGCGGAGUUCCCGG
190	UUCUUUAAAAACAUGUCCAAGGA
191	UCCUCCCCGGAACUAUGGUCGGG

192	UUUUUCUCAGUGGGCUCCGGCCU
193	UAUCUCUGCCCGCAACGGCUGAG
194	UUGUAGCCUCAGAAGAGGCCUUU
195	UCUUCUGUAGAGAGAGGGCGGACA
196	UUCCAAAUGGACAGUUUGCACAG
197	UGAGGCGGACUUGCCUCACCCUC
198	UUCUUGAAAGCUACAGAGAGCCA
199	UAAAAUCUAGCCAUCUGGUAGGA
200	UGCCUUACAAGAAAGUAAGGUAU
201	UAAAGAGUCCAAAGGUGAAGGC
202	UGUUUCUUGAAUUCGUUUCUGGA
203	UACGUUUUGAAAGUGCAAAAUUA
204	UAUCACCACUUAUAUAAUACUCA
205	UGAUCCUCAUCACCACUUAUAUA
206	UUAUUCUAUCAGUUUGUUGCUAC
207	UUCUGGAACCUGCAUCCAUCCCU
208	UACCACUUAUAUAAUACUCAGUA
209	UUUCGUUUCUGGAACCUGCAUCC
210	UAUUUAUAAACUGAGGUAGUUUAC
211	UUCUGUUUCUUGAAUUCGUUUCU
212	UCCCAAAUAUAUUCUAUCAGUU
213	UCUCAUCACCACUUAUAUAAUAC
214	UAAUUCGUUUCUGGAACCUGCAU
215	UAUUCGUUUCUGGAACCUGCAUC
216	UAGAUUAUAAACUGAGGUAGUUU
217	UUCUAUCAGUUUGUUGCUACAAA
218	UAAGCGAAGCUCAAAAUGGCCGC
219	UGAACCUGCAUCCAUCCCUUGCA
220	UUUAUCUUGGUCAGGGGUGGGUA
221	UGUUGAAAAGGAGCCUAAAAUU
222	UUCUGGCAGCCGUCUGAAUCGUG
223	UCUGUUUCUUGAAUUCGUUUCUG
224	UUCCUUUGCGAUCCUCAUCACCA

225	UCCAAAUAUAAUCUAUCAGUUU
226	UUCCAAAGGUGAAGGCCUUCCGA
227	UCGCCUCCCAAAUAUAAUCUAU
228	UCUGGAACCUGCAUCCAUCCCUU
229	UACAAGAAAGUAAGGUAUGAUGG
230	UAAUCUAUCAGUUUGUUGCUACA
231	UACACAACAAACCUGGAUAUUGA
232	UGCGAAGCUCAAAAUGGCCGCAG
233	UCCUCCCAAAUAUAAUCUAUCA
234	UCAAAAUCUAGCCAUCUGGUAGG
235	UGUCUAUUAAACAUUUUUUCUCU
236	UCCUUUGCGAUCCUCAUACCAC
237	UCCUCCUCUAGCCAAUCAAGAGA
238	UCCCUCCUCUAGCCAAUCAAGAG
239	mU*mU*mUmAmCmGmUmGfUfAfAmCmGmUmGmGmAmGmA*mU*mA
240	mC*mA*mGmAmUmGmAmAfGfCfAmGmAmGmAmAmUmCmU*mU*mA
241	mU*mU*mUmGmUmAmUmAfUfAfAmUmUmAmUmUmAmAmC*mU*mA
242	mA*mA*mGmGmCmAmCmAfCfAfCmCmAmUmUmAmUmGmC*mC*mA
243	mG*mA*mAmGmCmAmGmUfCfUfGmUmUmUmUmGmUmGmA*mA*mA
244	mC*mA*mGmAmAmGmUmUfGfCfCmAmUmUmGmGmCmUmA*mC*mA
245	mA*mU*mUmAmAmUmGmGfGfCfUmUmUmAmUmGmGmGmU*mU*mA
246	mG*mC*mGmGmUmGmUmCfCfCfCmUmGmCmUmGmCmAmG*mA*mA
247	mU*mG*mUmCmUmGmAmAfUfCfAmGmAmCmGmUmGmGmA*mA*mA
248	mG*mA*mUmUmAmUmAmUfUfUfUmGmGmGmAmGmGmCmG*mC*mA
249	mU*mU*mGmUmUmUmGmGfCfUfUmGmCmAmCmAmUmGmG*mC*mA
250	mU*mU*mGmAmCmUmGmGfGfAfAmAmGmCmGmGmGmU*mU*mA
251	mC*mC*mAmGmAmAmAmCfGfAfAmUmUmCmAmAmGmA*mA*mA
252	mC*mC*mAmAmGmAmUmAfAfUfGmGmCmUmAmUmCmAmU*mA*mA
253	mA*mG*mGmCmUmAmAmCfAfAfAmGmGmGmCmAmAmGmA*mG*mA
254	mC*mG*mCmGmGmUmCmGfCfCfAmCmCmGmCmUmUmGmC*mG*mA
255	mC*mC*mGmGmAmAmAmCfGfCfCmGmCmCmGmUmCmGmU*mC*mA
256	mG*mG*mCmGmAmUmCmGfCfAfCmGmCmCmUmGmCmUmC*mU*mA
257	mG*mG*mAmUmGmGmAmCfCfCfAmCmAmAmCmAmUmUmG*mC*mA

258	mU*mU*mCmUmUmCmUmGfGfAfGmGmCmAmGmGmGmGmC*mU*mA
259	mA*mU*mUmAmAmCmUmAfAfUfCmUmGmUmAmAmAmUmU*mG*mA
260	mA*mG*mUmCmCmGmCmCfUfCfUmCmGmGmGmAmGmGmC*mA*mA
261	mG*mA*mCmGmGmGmAmGfGfAfAmUmCmUmGmCmCmGmC*mU*mA
262	mU*mU*mAmAmCmUmAmGfGfGfGmGmUmAmUmUmUmGmG*mG*mA
263	mG*mG*mUmCmUmUmUmUfUfAfAmGmAmUmAmUmUmUmC*mC*mA
264	mG*mA*mGmAmGmAmAmGfCfAfAmAmGmCmAmGmAmAmA*mG*mA
265	mG*mG*mAmAmCmGmCmAfCfAfGmGmGmCmCmCmGmGmA*mA*mA
266	mA*mU*mCmGmCmAmCmGfCfCfUmGmCmUmCmUmUmCmG*mG*mA
267	mC*mU*mGmCmGmGmCmCfAfUfUmUmUmGmAmGmCmUmU*mC*mA
268	mG*mG*mGmAmAmCmUmCfCfGfCmUmCmUmGmCmCmCmG*mA*mA
269	mC*mU*mUmGmGmAmCmAfUfGfUmUmUmUmUmAmAmAmG*mA*mA
270	mC*mG*mAmCmCmAmUmAfGfUfUmCmCmGmGmGmGmAmG*mG*mA
271	mG*mC*mCmGmGmAmGmCfCfCfAmCmUmGmAmGmAmAmA*mA*mA
272	mC*mA*mGmCmCmGmUmUfGfCfGmGmGmCmAmGmAmGmA*mU*mA
273	mA*mG*mGmCmCmUmCmUfUfCfUmGmAmGmGmCmUmAmC*mA*mA
274	mU*mC*mCmGmCmCmUmCfUfCfUmCmUmAmCmAmGmA*mG*mA
275	mG*mU*mGmCmAmAmAmCfUfGfUmCmCmAmUmUmUmGmG*mA*mA
276	mG*mG*mGmUmGmAmGmGfCfAfAmGmUmCmCmGmCmCmU*mC*mA
277	mG*mC*mUmCmUmCmUmGfUfAfGmCmUmUmUmCmAmAmG*mA*mA
278	mC*mU*mAmCmCmAmGmAfUfGfGmCmUmAmGmAmUmUmU*mU*mA
279	mA*mC*mCmUmUmAmCmUfUfUfCmUmUmGmUmAmAmGmG*mC*mA
280	mC*mU*mUmCmAmCmCmUfUfUfGmGmAmAmCmUmCmUmU*mU*mA
281	mC*mA*mGmAmAmAmCmGfAfAfUmUmCmAmAmGmAmAmA*mC*mA
282	mA*mU*mUmUmUmGmCmAfCfUfUmUmCmAmAmAmAmCmG*mU*mA
283	mA*mG*mUmAmUmUmAmUfAfUfAmAmGmUmGmGmUmGmA*mU*mA
284	mU*mA*mUmAmAmGmUmGfGfUfGmAmUmGmAmGmGmAmU*mC*mA
285	mA*mG*mCmAmAmCmAmAfAfCfUmGmAmUmAmGmAmUmU*mA*mA
286	mG*mG*mAmUmGmGmAmUfGfCfAmGmGmUmUmCmCmAmG*mA*mA
287	mC*mU*mGmAmGmUmAmUfUfAfUmAmUmAmAmGmUmGmG*mU*mA
288	mA*mU*mGmCmAmGmGmUfUfCfCmAmGmAmAmAmCmGmA*mA*mA
289	mA*mA*mAmCmUmAmCmCfUfCfAmGmUmUmUmAmUmAmA*mU*mA
290	mA*mA*mAmCmGmAmAmUfUfCfAmAmGmAmAmAmCmAmG*mA*mA

291	mC*mU*mGmAmUmAmGmAfUfUfAmUmAmUmUmUmUmGmG*mG*mA
292	mA*mU*mUmAmUmAmUmAfAfGfUmGmGmUmGmAmUmGmA*mG*mA
293	mG*mC*mAmGmGmUmUmCfCfAfGmAmAmAmCmGmAmAmU*mU*mA
294	mU*mG*mCmAmGmGmUmUfCfCfAmGmAmAmAmCmGmAmA*mU*mA
295	mA*mC*mUmAmCmCmUmCfAfGfUmUmUmAmUmAmAmUmC*mU*mA
296	mU*mG*mUmAmGmCmAmAfCfAfAmAmCmUmGmAmUmAmG*mA*mA
297	mG*mG*mCmCmAmUmUmUfUfGfAmGmCmUmUmCmGmCmU*mU*mA
298	mC*mA*mAmGmGmGmAmUfGfGfAmUmGmCmAmGmGmUmU*mC*mA
299	mC*mC*mCmAmCmCmCmCfUfGfAmCmCmAmAmGmAmUmA*mA*mA
300	mU*mU*mUmUmAmAmGmGfCfUfCmCmUmUmUmUmCmAmA*mC*mA
301	mC*mG*mAmUmUmCmAmGfAfCfGmGmCmUmGmCmCmAmG*mA*mA
302	mG*mA*mAmAmCmGmAmAfUfUfCmAmAmGmAmAmAmCmA*mG*mA
303	mG*mU*mGmAmUmGmAmGfGfAfUmCmGmCmAmAmAmGmG*mA*mA
304	mA*mC*mUmGmAmUmAmGfAfUfUmAmUmAmUmUmUmUmG*mG*mA
305	mG*mG*mAmAmGmGmCmCfUfUfCmAmCmCmUmUmUmGmG*mA*mA
306	mA*mG*mAmUmUmAmUmAfUfUfUmUmGmGmGmAmGmGmC*mG*mA
307	mG*mG*mGmAmUmGmGmAfUfGfCmAmGmGmUmUmCmCmA*mG*mA
308	mA*mU*mCmAmUmAmCmCfUfUfAmCmUmUmUmCmUmUmG*mU*mA
309	mU*mA*mGmCmAmAmCmAfAfAfCmUmGmAmUmAmGmAmU*mU*mA
310	mA*mA*mUmAmUmCmCmAfGfGfUmUmUmGmUmUmGmUmG*mU*mA
311	mG*mC*mGmGmCmCmAmUfUfUfUmGmAmGmCmUmUmCmG*mC*mA
312	mA*mU*mAmGmAmUmUmAfUfAfUmUmUmUmGmGmGmAmG*mG*mA
313	mU*mA*mCmCmAmGmAmUfGfGfCmUmAmGmAmUmUmUmU*mG*mA
314	mA*mG*mAmAmAmAmAmAfUfGfUmUmUmAmAmUmAmGmA*mC*mA
315	mG*mG*mUmGmAmUmGmAfGfGfAmUmCmGmCmAmAmAmG*mG*mA
316	mU*mC*mUmUmGmAmUmUfGfGfCmUmAmGmAmGmGmAmG*mG*mA
317	mC*mU*mUmGmAmUmUmGfGfCfUmAmGmAmGmGmAmGmG*mG*mA
318	mU*mU*mUmAmCmGfUmGfUfAfAmCmGmUmGmGmAmGmA*mU*mA
319	mC*mA*mGmAmUmGfAmAfGfCfAmGmAmGmAmAmUmCmU*mU*mA
320	mU*mU*mUmGmUmAfUmAfUfAfAmUmUmAmUmUmAmAmC*mU*mA
321	mA*mA*mGmGmCmAfCmAfCfAfCmCmAmUmUmAmUmGmC*mC*mA
322	mG*mA*mAmGmCmAfGmUfCfUfGmUmUmUmUmGmUmGmA*mA*mA
323	mC*mA*mGmAmAmGfUmUfGfCfCmAmUmUmGmGmCmUmA*mC*mA

324	mA*mU*mUmAmAmUfGmGfGfCfUmUmUmAmUmGmGmGmU*mU*mA
325	mG*mC*mGmGmUmGfUmCfCfCfCmUmGmCmUmGmCmAmG*mA*mA
326	mU*mG*mUmCmUmGfAmAfUfCfAmGmAmCmGmUmGmGmA*mA*mA
327	mG*mA*mUmUmAmUfAmUfUfUfUmGmGmGmAmGmGmCmG*mC*mA
328	PmU*fA*mUmCfUmCfCmAmCmGmUmUmAfCmAfCmGmUmAmAmA*mA*mU
329	PmU*fA*mAmGfAmUfUmCmUmCmUmGmCfUmUfCmAmUmCmUmG*mC*mA
330	PmU*fA*mGmUfUmAfAmUmAmAmUmUmAfUmAfUmAmCmAmAmA*mU*mA
331	PmU*fG*mGmCfAmUfAmAmUmGmGmUmGfUmGfUmGmCmCmUmU*mU*mG
332	PmU*fU*mUmCfAmCfAmAmAmAmCmAmGfAmCfUmGmCmUmUmC*mC*mC
333	PmU*fG*mUmAfGmCfCmAmAmUmGmGmCfAmAfCmUmUmCmUmG*mU*mU
334	PmU*fA*mAmCfCmCfAmUmAmAmAmGmCfCmCfAmUmUmAmAmU*mU*mU
335	PmU*fU*mCmUfGmCfAmGmCmAmGmGmGfGmAfCmAmCmCmGmC*mC*mU
336	PmU*fU*mUmCfCmAfCmGmUmCmUmGmAfUmUfCmAmGmAmCmA*mG*mG
337	PmU*fG*mCmGfCmCfUmCmCmCmAmAmAfAmUfAmUmAmAmUmC*mU*mA
338	PmU*fG*mCmCfAmUfGmUmGmCmAmAmGfCmCfAmAmAmCmAmA*mG*mA
339	PmU*fA*mAmCfCmCfCmGmCmUmUmUmCfCmCfAmGmUmCmAmA*mG*mA
340	PmU*fU*mUmUfCmUfUmGmAmAmUmUmCfGmUfUmUmCmUmGmG*mA*mA
341	PmU*fU*mAmUfGmAfUmAmGmCmCmAmUfUmAfUmCmUmUmGmG*mU*mC
342	PmU*fC*mUmCfUmUfGmCmCmCmUmUmUfGmUfUmAmGmCmCmU*mG*mG
343	PmU*fC*mGmCfAmAfGmCmGmGmUmGmGfCmGfAmCmCmGmCmG*mG*mU
344	PmU*fG*mAmCfGmAfCmGmGmCmGmGmCfGmUfUmUmCmCmGmG*mU*mG
345	PmU*fA*mGmAfGmCfAmGmGmCmGmUmGfCmGfAmUmCmGmCmC*mG*mA
346	PmU*fG*mCmAfAmUfGmUmUmGmUmGmGfGmUfCmCmAmUmCmC*mG*mG
347	PmU*fA*mGmCfCmCfCmUmGmCmCmUmCfCmAfGmAmAmGmAmA*mA*mC
348	PmU*fC*mAmAfUmUfUmAmCmAmGmAmUfUmAfGmUmUmAmAmU*mA*mA
349	PmU*fU*mGmCfCmUfCmCmCmGmAmGmAfGmGfCmGmGmAmCmU*mU*mG
350	PmU*fA*mGmCfGmGfCmAmGmAmUmUmCfCmUfCmCmCmGmUmC*mC*mU
351	PmU*fC*mCmCfAmAfAmUmAmCmCmCmCfCmUfAmGmUmUmAmA*mA*mA
352	PmU*fG*mGmAfAmAfUmAmUmCmUmUmAfAmAfAmAmGmAmCmC*mU*mA
353	PmU*fC*mUmUfUmCfUmGmCmUmUmUmGfCmUfUmCmUmCmUmC*mU*mA
354	PmU*fU*mUmCfCmGfGmGmCmCmCmUmGfUmGfCmGmUmUmCmC*mU*mG
355	PmU*fC*mCmGfAmAfGmAmGmCmAmGmGfCmGfUmGmCmGmAmU*mC*mG
356	PmU*fG*mAmAfGmCfUmCmAmAmAmAmUfGmGfCmCmGmCmAmG*mC*mC

357	PmU*fU*mCmGfGmGfCmAmGmAmGmCmGfGmAfGmUmUmCmCmC*mG*mG
358	PmU*fU*mCmUfUmUfAmAmAmAmAmCmAfUmGfUmCmCmAmAmG*mG*mA
359	PmU*fC*mCmUfCmCfCmCmGmGmAmAmCfUmAfUmGmGmUmCmG*mG*mG
360	PmU*fU*mUmUfUmCfUmCmAmGmUmGmGfGmCfUmCmCmGmGmC*mC*mU
361	PmU*fA*mUmCfUmCfUmGmCmCmCmGmCfAmAfCmGmGmCmUmG*mA*mG
362	PmU*fU*mGmUfAmGfCmCmUmCmAmGmAfAmGfAmGmGmCmCmU*mU*mU
363	PmU*fC*mUmUfCmUfGmUmAmGmAmGmAfGmAfGmGmCmGmGmA*mC*mA
364	PmU*fU*mCmCfAmAfAmUmGmGmAmCmAfGmUfUmUmGmCmAmC*mA*mG
365	PmU*fG*mAmGfGmCfGmGmAmCmUmUmGfCmCfUmCmAmCmCmC*mU*mC
366	PmU*fU*mCmUfUmGfAmAmAmGmCmUmAfCmAfGmAmGmAmGmC*mC*mA
367	PmU*fA*mAmAfAmUfCmUmAmGmCmCmAfUmCfUmGmGmUmAmG*mG*mA
368	PmU*fG*mCmCfUmUfAmCmAmAmGmAmAfAmGfUmAmAmGmGmU*mA*mU
369	PmU*fA*mAmAfGmAfGmUmUmCmCmAmAfAmGfGmUmGmAmAmG*mG*mC
370	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAmUmUfCmGfUmUmUmCmUmG*mG*mA
371	PmU*fA*mCmGfUmUfUmUmGmAmAmAmGfUmGfCmAmAmAmAmU*mU*mA
372	PmU*fA*mUmCfAmCfCmAmCmUmUmAmUfAmUfAmAmUmAmCmU*mC*mA
373	PmU*fG*mAmUfCmCfUmCmAmUmCmAmCfCmAfCmUmUmAmUmA*mU*mA
374	PmU*fU*mAmAfUmCfUmAmUmCmAmGmUfUmUfGmUmUmGmCmU*mA*mC
375	PmU*fU*mCmUfGmGfAmAmCmCmUmGmCfAmUfCmCmAmUmCmC*mC*mU
376	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAmUmAfAmUfAmCmUmCmAmG*mU*mA
377	PmU*fU*mUmCfGmUfUmUmCmUmGmGmAfAmCfCmUmGmCmAmU*mC*mC
378	PmU*fA*mUmUfAmUfAmAmAmCmUmGmAfGmGfUmAmGmUmUmU*mA*mC
379	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUmGmAfAmUfUmCmGmUmUmU*mC*mU
380	PmU*fC*mCmCfAmAfAmAmUmAmUmAmAfUmCfUmAmUmCmAmG*mU*mU
381	PmU*fC*mUmCfAmUfCmAmCmCmAmCmUfUmAfUmAmUmAmAmU*mA*mC
382	PmU*fA*mAmUfUmCfGmUmUmUmCmUmGfGmAfAmCmCmUmGmC*mA*mU
383	PmU*fA*mUmUfCmGfUmUmUmCmUmGmGfAmAfCmCmUmGmCmA*mU*mC
384	PmU*fA*mGmAfUmUfAmUmAmAmAmCmUfGmAfGmGmUmAmGmU*mU*mU
385	PmU*fU*mCmUfAmUfCmAmGmUmUmUmGfUmUfGmCmUmAmCmA*mA*mA
386	PmU*fA*mAmGfCmGfAmAmGmCmUmCmAfAmAfAmUmGmGmCmC*mG*mC
387	PmU*fG*mAmAfCmCfUmGmCmAmUmCmCfAmUfCmCmCmUmUmG*mC*mA
388	PmU*fU*mUmAfUmCfUmUmGmGmUmCmAfGmGfGmGmUmGmGmG*mU*mA
389	PmU*fG*mUmUfGmAfAmAmAmGmGmAmGfCmCfUmUmAmAmAmA*mU*mU

390	PmU*fU*mCmUfGmGfCmAmGmCmCmGmUfCmUfGmAmAmUmCmG*mU*mG
391	PmU*fC*mUmGfUmUfUmCmUmUmGmAmAfUmUfCmGmUmUmUmC*mU*mG
392	PmU*fU*mCmCfUmUfUmGmCmGmAmUmCfCmUfCmAmUmCmAmC*mC*mA
393	PmU*fC*mCmAfAmAfAmUmAmUmAmAmUfCmUfAmUmCmAmGmU*mU*mU
394	PmU*fU*mCmCfAmAfAmGmGmUmGmAmAfGmGfCmCmUmUmCmC*mG*mA
395	PmU*fC*mGmCfCmUfCmCmCmAmAmAmAfUmAfUmAmAmUmCmU*mA*mU
396	PmU*fC*mUmGfGmAfAmCmCmUmGmCmAfUmCfCmAmUmCmCmC*mU*mU
397	PmU*fA*mCmAfAmGfAmAmAmGmUmAmAfGmGfUmAmUmGmAmU*mG*mG
398	PmU*fA*mAmUfCmUfAmUmCmAmGmUmUfUmGfUmUmGmCmUmA*mC*mA
399	PmU*fA*mCmAfCmAfAmCmAmAmAmCmCfUmGfGmAmUmAmUmU*mG*mA
400	PmU*fG*mCmGfAmAfGmCmUmCmAmAmAfAmUfGmGmCmCmGmC*mA*mG
401	PmU*fC*mCmUfCmCfCmAmAmAmAmUmAfUmAfAmUmCmUmAmU*mC*mA
402	PmU*fC*mAmAfAmAfUmCmUmAmGmCmCfAmUfCmUmGmGmUmA*mG*mG
403	PmU*fG*mUmCfUmAfUmUmAmAmAmCmAfUmUfUmUmUmCmU*mC*mU
404	PmU*fC*mCmUfUmUfGmCmGmAmUmCmCfUmCfAmUmCmAmCmC*mA*mC
405	PmU*fC*mCmUfCmCfUmCmUmAmGmCmCfAmAfUmCmAmAmGmA*mG*mA
406	PmU*fC*mCmCfUmCfCmUmCmUmAmGmCfCmAfAmUmCmAmAmG*mA*mG
407	PmU*fG*mUmUfUmCfUfUmGmAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
408	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUfGmAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
409	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGfAmAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
410	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAfAmUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
411	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAfUmUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
412	PmU*fG*mUmUfUmCfUmUmGmAmAmUfUfCmGmUmUmUmCmUmG*mG*mA
413	PmU*fA*mCmCfAmCfUfUmAmUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
414	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUfAmUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
415	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAfUmAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
416	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUfAmUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
417	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAfUmAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
418	PmU*fA*mCmCfAmCfUmUmAmUmAmUfAfAmUmAmCmUmCmAmG*mU*mA
419	PmU*fU*mCmUfGmUfUfUmCmUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU
420	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUfCmUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU
421	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCfUmUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU
422	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUfUmGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU

423	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUfGmAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU
424	PmU*fU*mCmUfGmUfUmUmCmUmUmGfAfAmUmUmCmGmUmUmU*mC*mU
425	ACAGACGCGG CCAATCAGAG GCCACGCACG AGGGTGAGGC AAGTCCGCCT CTCGGGAGGC AAGGGTGGGG GTTCGGCGAA TGACGTGAGG CGCCGCTGGG CGGTAGGGAG TAGACGCCCT CGGTCCTCCG TCTCGCCCTG CAGCTTCCGG GTGTGCGGCT GCGGCCATTT TGAGCTTCGC TTCTTTGCGC CCTCGCCTGC CACCCAGCCA CCCTTTCCGC CTTGGCGTTT CGCGCCTCCG TGCGGGCCAC CGGAAACGCC GCCGTCGTCT CCGTCGCCGC CGCGCGAGGG AGGGTCTTCT CTATGGTGGA GCGATCTCAC ACGGCCTAGG ACGTCTCCTT CCCTAGCCGG GATGGACCTA ACCGCGGTCT CCACCGCTTG CGCGGGCCTC TGGGCCGTCC GGTGCAGCAC TCGTTGCGGA AGCCGCCGCT CTCTGGGCCT CCTCTGCCGG CGCGGGAATC GGACTGCAGT ACCCACTCCG TGGCTGGGCA AGGCGGAGAC TGTGTAGACC TCGGATCCAG CCTGCGCTGA CGCCGCTGAG CTCTGTCCTC CTCCTGTCTG AGAAGCCGCC AAGGAAAGGA GATGGAGACA GGAACGCACA GGGCCCCGGA GCGGCCTGGC CCTCGGCTGG GCTCCTGGTT CCGGCTGCC TTCCTTCGGC GATCGCACGC CTGCTCTTCG GAGTTCCCGC CGCCTTCCTC TCGACAAAAT CCCGGGAACT CCGCTCTGCC CGAGCGTCGG ACCAGGTACT GGACCAAATT GCTTTCTCAG CTCCTTGCCC TGCTCCCTAG CCTATTCCAG AAGCTGCTGC TTTGGAGCCA GCTTTTCGGG GGCCTGATTC CTACCAGATG GCTAGATTTT GCCGCAAGTT ACAGCGCCCT GAGAGCTTTG AGAGGACGGG AGGAATCTGC CGCTCCACG GTGCAGAACT CTCTGAGTTC ACTGCGGCTG GACTCTTCGG AAGACTTGGT TGTCAGTTCT CTTGATTGGC TAGAGGAGGG ACTCCAGTGG CAGTGCTCGT CCTCAGACCT GGAGTTAAAA CTCAAGGCC AGGAAAGAGC TTAGACTCT GCAGCGCCCA CTTTCCTCCT GGAGCAGCAG CTGTGGGGAG TGGAGTTGCT GCCCAGTAGC CTTCAAGCTG GTCTAGTCTC CCACCGAGAA CTTGACTCTT CATCCTCTGG GCCTCTGAGC GTTCAGAGCT TAGGTAATTT CAAGGTAGTT TCCTATCTCC TGAACCCTTC CTACCTGGAC TACCTTCCCC AGTTAGGGCT GCGCTGTCAG AGCAGCGCTG GAGGTGGCCA GTTTGTGGGT TTCCGAACAC TAACCCAGAG GAGCTGCTAT CTTTCTGAAG ATGGTTGTCA CCCTCAGCCG TTGCGGGCAG AGATGTCGGC AACCGCCTGG AGAAGGTGTC CGCCTCTCTC TACAGAAGGC CTGCCGGAAA TCCACCACCT TCGTATGAAA CGGCTAGAAT TCCTCCAGGC TAACAAAGGG CAAGAGTTAC CCACCCCTGA CCAAGATAAT GGCTATCATA GCCTGGAGGA GGAACATAAC CTTCTCCGGA TGGACCCACA ACATTGCACA GATAACCCAG CACAGGCGGT GTCCCCTGCT GCAGACAGGC CGGAGCCAC TGAGAAAAAA CCAGAATTGG TGATTCAAGA AGTTTCACAG AGCCCCCAGG GAAGCAGTCT GTTTTGTGAA TTACCCGTGG AAAAAGAATG TGAAGAGGAC CACACTAATG CAACTGACCT CTCAGATAGA GGAGAGAGCC TTCCTGTTTC TACCAGACCA GTTTGTAGCA ACAAACTGAT AGATTATATT TTGGGAGGCG CCCCAGTGA CTTGGAAGCC AGCTCTGATT CTGAAAGTGA GGATTGGGGC GAGGAACCTG AGGACGATGG CTTTGATAGC GATGGCTCCC TGTCTGAATC AGACGTGGAA CAGGACTCGG AAGGCCTTCA CCTTTGGAAC TCTTTCCACA GTGTAGATCC TTACAACCCC CAAACTTTA CAGCCACGAT TCAGACGGCT GCCAGAATTG CCCCAGAGA CCCATCAGAT TCAGGGACAT CCTGGTCTGG CAGCTGTGGT GTAGGGAGCT GTCAGGAGGG ACCCCTTCCG GAGACCCCG ACCATAGTTC CGGGGAGGAA GATGACTGGG AACCGAGTGC AGATGAAGCA GAGAATCTTA AATTGTGGAA CTCTTTCTGT CATTCTGAGG ACCCCTACAA CCTTTTAAAT TTTAAGGCTC CTTTTCAACC GTCAGGGAAG AATTGGAAAG GCCGTCAGGA CTCAAAGGCC TCTTCTGAGG CTACAGTGGC CTTCTCTGGC CATCATACCT TACTTTCTTG

TAAGGCCAG CTGTTAGAGA GCCAAGAAGA TAATTGTCCA GGCTGTGGGC
 TGGGTGAGGC TCTTGCTGGA GAAAGATACA CCCATATCAA GAGAAAAAAG
 GTAACCTTCC TGGAAGAAGT TACTGAGTAT TATATAAGTG GTGATGAGGA
 TCGCAAAGGA CCATGGGAAG AATTTGCAAG GGATGGATGC AGGTTCCAGA
 AACGAATTCA AGAAACAGAA GTTGCCATTG GCTACTGCTT GGCTTTGAG
 CACAGAGAAA AAATGTTTAA TAGACTGAGG ATCGAGTCAA AGGACTTACT
 GTTGTACAGC AATGTTAAGA AGTGAACAGC CTGCAACCCG TGCCCACTCT
 GTCTCTTACT TGAGAGTTTC CCTTAAAAAC AAACACTGGC AGCTGTCCTT
 GGACATGTTT TTAAAGAAAC AACTTGTATC TAGAGATGCA GTTTGATTAT
 TTTTGGGTAA TGTGTCTCAT TAGAAACACC AACTCCGATA ATGAAGAATC
 TCTTATCTGT AATCCTCTCT TTTCTATTT AGTTGGATGT GGGTTTTGTC
 TTTTGAGAG GGTCTCACTG CATAATTCTG TTTGGCCTAG GTCTATGTAT
 GTAGACCAGG TTGGCCTTGA AGTTGGTATT TCCTTGCCCTC TGTTTCCTGT
 GCCACCATGC CCAGCTGGAA GTGTTTTTAA ATATCCTCTG CTTACCTGGG
 GTGAGAGTTT AATTTTGCAC TTTCAAAACG TTTCTTCTGG AGGCAGGGGC
 TGGTCTGGTT TACATACAGG CTTCAAGCCA GCTAGGGCTA TGTGGTGAGA
 CCTAGTCTTA GAGGACAAAC AGAACAAAAC AGTCAGGTTA CTGTGGAAAC
 TGAGGCAGGA GGATAGGAAG GTCCAGGTAT GCCTGGAAC CAGTGAACCT
 TGAACCTAAG GCCAGCATGG GGAGTTTAGC AAGACCTTTT TACACTCAGA
 ATGGAAGAGG AAGCTGGGGA TATAGCTCGG TAGCAGAGGC CCCTGCCTAC
 ATGTGCAAGG TCCTGGGTTC AGTCCCCAGT ACTGCAAATA GAAAGAAAAA
 ACATTGTCTT GGATAACTAT AAGGTTTAAAG CCTCATAGTC AGTTCTAACT
 CAAATTATGC ATGCATTGAG TTCTTGTGTG CTTTTTCTGT TCTAAAATTA
 ATGGGCTTTA TGGGTTTTGT TTTTGTATGT TTTTATGTCT GTTATATTTT
 GAGGTAGGGG ATTGAGGCAG GGTCTCACTG TGGCCTTGAG CTCATGGCAG
 TTTTCCTGCT TCAACTGAGT GTTTTGTTT GTTTGTGTTT GTGTTTTTTT
 ACTTTCATAG ATTTGACTTA ATGAAGGCAA AAACCTGTTA TCAACCTAAA
 AGACATTGAT GTGTCACTTC AGTGGTGGAT TTTCTCCCTC TTTTTTTTTT
 TCCCCCAGAG CTGAGGACCA AACCCAGGGC TTTGCACTTG CTAGGCAAGC
 GCTCTACCAC TGAGCTAAAT CCCCAAACCA CCCCCCCCCC TTTTCTTTTT
 TTAAAGACAT GGTCTTATAT AGTCTAGGCT GGCCTTAAAC TCATTACTTA
 GCCAAGGATG GCTTTGAAAG ATCCTCCTGT CCTCTTGTTT GGCTTGCACA
 TGGCATGTGC CACATACCA GATTTTTCTC TGTATCTAGG TCTTTTTAAG
 ATATTTCCAA GGAAGTCCCA CAAATCCACA GTGCAGTACT TTCTTGACTG
 GGAAAGCGGG GTTGGTGTGC TTTTCAAAGG CACACACCAT TATGCCCAGC
 TGGTCTGCCA AACTTAACAT ATTTGTTTTC TGTGCAAAC GTCCATTTGG
 AAGGTTTCTG TGTGTTGTAG TTTCAAGTTGA ATGTGGCTCT CTGTAGCTTT
 CAAGAATGGG TAGAAATCAT AAAGCACTCT TAAGTAATCA TTGCATTGTA
 GACATTTTTT TTTTAACTA GGGGGTATTT GGGAGACATG TCAGATATTC
 ACTTTTGTTT TATGTGTCTT AAAACCAAGT TTAATTACAC CCTGCCTCAG
 CACTGGCACT TTTCAAACCT GTCTTGGAGA CACTGTAAAC TTGGATGGTG
 CAGTTCTGGG TTTTCATGTG TAAATGTCA ACTACAAAGG TCAATATCCA
 GGTGTTGT GTTCTACCTT ATGTAGAGAG AAGCAAAGCA GAAAGGGCAG
 ATAGAGCAGC CAGAAAGTGC TAGTGTCCCC CCCCAAAGCG TGCTTCTAGA
 TAGTGTGTGG ATCAGGTGTG CTTGGTTTGT TCAGTTAGCG TCACCTGTTG
 TGCATGGTTG AGGTAATGTG TTACCAGTTC TTTAGTGGTT ACATGCACAA
 AAGAGAGGAC CTCTGAGTCG GGTGTGGGAT GAGCTTTCCA GACCTGGCAG
 GGTAAACTAC CTCAGTTTAT AATCTCCCTG GTTATTTCCG TTTGATGTGA
 TCTAAGGTCT GCCTCAGTGG TGATGATGTT CATCCACACA CAAGGTTAGT
 AAGAGTGCAC GACCAGAAAC GTTGGTCTTA TTTTGAGAA CCCCATTTC
 TGTGTATTTT ATGCACCTGC CTTAGTGAA CTCCAGAGTG CATTAAAGAG

TCTGGTTT TAG TGCCGTGGGA ATGGGCTAGT TTAGAAGCTA TGTTTGAAAA GCAGGCAAGT TGACTTTAGG AAGAAAAGCT GTGACAGTGT GTAGACATTT CTTTTAAACC GGACTGCAGC TTAACAACAC TTGATTTT CAG ATGATTAGGT TTTTGTTTCT GAGACCCAGC ACCTGTATAT TTAAAAATTG TTCCAGATTA CACCTTCACT ATCAAATGAG TAAATGACTC ATGCCTGCAG ACATGTCCTG ATGGTGGCAA GAACAGAAGG ATCTTTGACT GAAGGAGAAA AACTGTCATT GTCATCCCAG CCCCCAGGAA AGAACACCTC CAAGGCAGGC AGGCAGGCAG GCAGGCATGG TGGTTCTAGT TGAATACACA TTCAAGTCTT GCAGTGGTGC TTTAGATCTG TGTAGCATGT GAGGCTCTGT ACAGGTGGGG GCCACACTTC TGAGGGCTGA AATGTGGCAA CCCTTTATCT AACTTGAAAT CAAAACCGTC AAATTTTATT TTTTATAATT TAAGAAAGAG TTGGGGAATG ACATTTTTTG AGTTGGCCTT TTCAGCTCAG TCATTTTACG TGTAACGTGG AGATTTGATA GCTCAGATTA TATTTGTATA TAATTATTAA CTAATCTGTA AATTGTAATA AATATATTTG CAATTATTAA ATGCTATGTG ACTTTATG
