COMPOSICIONES DE OLIGONUCLEÓTIDOS DE CADENA DOBLE RELACIONADAS CON LA SUBUNIDAD BETA E DE LA INHIBINA Y MÉTODOS RELACIONADOS CON ESTAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/581,620, presentada el 8 de septiembre de 2023, y la solicitud provisional estadounidense núm. 63/586,079, presentada el 28 de septiembre de 2023, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

[0002] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona oligonucleótidos de cadena doble (cd), composiciones y métodos (por ejemplo, de preparación, uso, etc.) de estos. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas son útiles para prevenir y/o tratar diversas afecciones, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de la subunidad beta E de inhibina (INHBE).

ANTEDECENTES

[0003] Los trastornos metabólicos, por ejemplo, el síndrome metabólico y las enfermedades relacionadas, por ejemplo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hipertensión son una preocupación médica creciente. El tratamiento típico para dichos trastornos y enfermedades implica enfoques específicos y/o cambios en la dieta y el estilo de vida, por ejemplo, aumento de la actividad física. En particular, el tratamiento para la obesidad, que es un trastorno que implica un exceso de grasa corporal, implica ejercicio y una dieta saludable y equilibrada que conduce a la pérdida de peso. Sin embargo, existe la necesidad de métodos de tratamiento alternativos para las enfermedades metabólicas, particularmente la pérdida de peso.

[0004] Los oligonucleótidos de cadena doble (cd) son útiles en diversas aplicaciones, por ejemplo, aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y/o de investigación. La subunidad beta E de inhibina (INHBE), que se expresa principalmente en el hígado, se ha relacionado con el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina. Como tales, los oligonucleótidos cd que se dirigen a trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de INHBE pueden ser un tratamiento útil de dichas afecciones, incluidos los trastornos metabólicos, por ejemplo, el síndrome metabólico y las enfermedades relacionadas, por ejemplo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la hipertensión.

[0005] COMPENDIO

[0006] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE y composiciones de estos que tienen propiedades significativamente mejoradas y/o actividades altas. Entre otras cosas, la presente descripción proporciona tecnologías para diseñar, fabricar y utilizar dichos oligonucleótidos y composiciones cd. En particular, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos cd que comprenden patrones

útiles de enlaces internucleotídicos y/o patrones de modificaciones de azúcar, que, cuando se combinan con uno o más elementos estructurales diferentes, por ejemplo, secuencia de bases (o parte de esta), modificaciones de nucleobases (y patrones de estos), restos químicos adicionales, etc., pueden proporcionar oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE y composiciones de estos con actividades altas y/o propiedades deseadas, que incluyen, de modo no taxativo, reducción efectiva y eficiente de la expresión, niveles y/o actividades de transcritos de INHBE y productos codificados por estos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE y las composiciones reducen los niveles de una transcripción de INHBE, y son útiles para tratar y/o prevenir una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE, que incluye, entre otros, trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión.

[0007] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar la inactivación de INHBE, donde el nivel, la expresión y/o la actividad de INHBE o un producto de este disminuyen. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar la inactivación panespecífica de INHBE, donde el nivel, la expresión y/o la actividad de múltiples o todos los alelos de INHBE disminuyen. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene una secuencia base que es complementaria a una secuencia que es común en múltiples o todos los alelos de INHBE.

[0008] En determinadas modalidades, dichos elementos estructurales incluyen uno o más de: (1) modificaciones químicas (por ejemplo, modificaciones de un azúcar, base y/o enlace internucleotídico) y patrones de los mismos; y (2) alteraciones en la estereoquímica (por ejemplo, estereoquímica de un enlace internucleotídico quiral de la estructura principal) y patrones de los mismos. Uno o más de dichos elementos estructurales pueden, en determinadas modalidades, estar presentes independientemente en uno o ambos oligonucleótidos de un oligonucleótido cd. En determinadas modalidades, las propiedades y/o actividades afectadas por dichos elementos estructurales incluyen, de modo no taxativo, participación en, dirección de una disminución en la expresión, actividad o nivel de un gen o un producto génico de este, mediado, por ejemplo, por interferencia de ARN (interferencia de ARNi).

[0009] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las composiciones que comprenden oligonucleótidos cd (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNicd, también denominados agentes de ARNicd) con elementos estructurales controlados proporcionan propiedades y/o actividades inesperadas.

[0010] En determinadas modalidades, un agente de ARNicd capaz de dirigir la interferencia de ARN específica de INHBE (subunidad βE de inhibina) para inducir lipólisis mientras se preserva la masa muscular, el agente de ARNicd comprende una cadena guía y una cadena pasajera, en donde:

[0011] la cadena guía es complementaria o sustancialmente complementaria a una secuencia de ARN diana de INHBE;

[0012] la cadena guía comprende:

[0013] un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración *S*p entre el nucleótido +3 con respecto al nucleótido del extremo 5' y el nucleótido inmediatamente posterior (+4);

[0014] un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración *R*p entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11);

[0015] enlaces internucleotídicos de fosforotioato en configuración *S*p entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2); y/o

[0016] enlaces internucleotídicos de fosforotioato en *R*p, *S*p o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0017] c) la cadena guía comprende, además, una modificación de fosfato 5';

[0018] d) la cadena pasajera comprende uno o más enlaces internucleotídicos quirales en configuración *R*p o *S*p; y

[0019] e) la cadena guía y la cadena pasajera tienen cada una independientemente una longitud de 15-49 nucleótidos.

[0020] En modalidades alternativas, la presente descripción abarca el reconocimiento de que la estereoquímica, por ejemplo, estereoquímica de centros quirales de estructura principal, puede mantener o mejorar inesperadamente las propiedades de los oligonucleótidos cd. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, la presente descripción se refiere, en parte, a oligonucleótidos cd que comprenden uno o más de:

[0021] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3';

[0022] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3';

[0023] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5';

[0024] (4) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0025] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0026] (6) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5';

[0027] (7) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5';

[0028] (8) una cadena pasajera en combinación con una o más de las cadenas guía mencionadas anteriormente, que comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp; y

[0029] (9) una cadena pasajera en combinación con una o más de las cadenas guía mencionadas anteriormente, que comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2) y entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1);

[0030] en donde el oligonucleótido cd comprende además uno o más de:

[0031] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por un Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, es decir, la cadena guía comprende uno o más Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o posterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0032] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0033] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0034] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

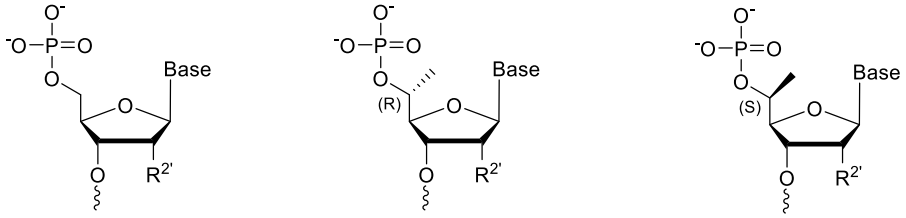
[0035] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0036] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2'-F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En

determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

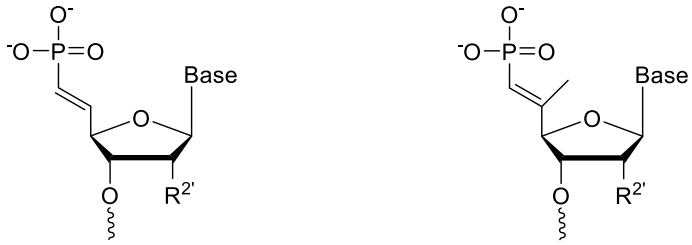
[0037] En determinadas modalidades, la presente descripción abarca el reconocimiento de que la estereoquímica, por ejemplo, estereoquímica de centros quirales en una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5' de cadenas guía, puede mantener o mejorar inesperadamente las propiedades de los oligonucleótidos cd descritos en la presente. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, la presente descripción se refiere, en parte, a oligonucleótidos cd que comprenden una cadena guía que comprende: (1) un centro quiral de fosforotioato en configuración Rp o Sp; (2) un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio donde el nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio comprende una modificación 2', por ejemplo, un 2' F; y (3) una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5' seleccionada de:

[0038] Modificaciones de PO 5', tales como, de modo no taxativo:



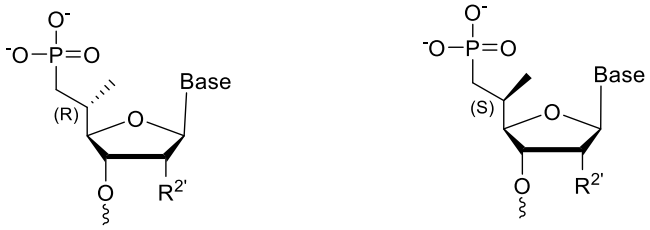
[0039] ;

[0040] Modificaciones de VP 5', tales como, de modo no taxativo:



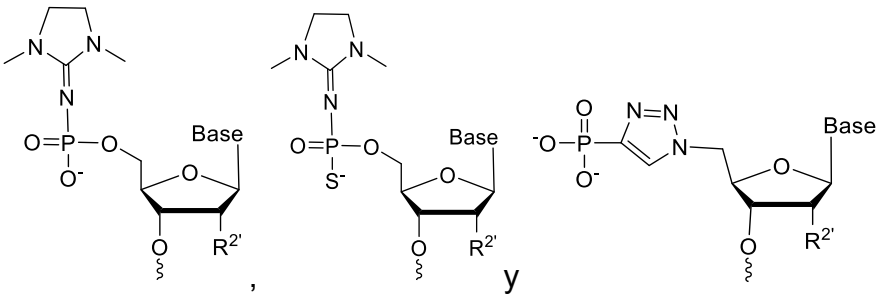
[0041] ;

[0042] Modificaciones de MeP 5', tales como, de modo no taxativo:



[0043] ;

[0044] Modificaciones de 5' PN y 5' triazol-P, tales como, de modo no taxativo:

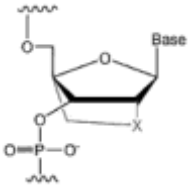
[0045] 

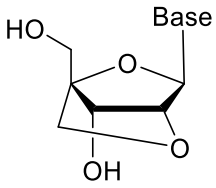
, y ;

[0046]

[0047] en donde la Base se selecciona de A, C, G, T, U, nucleobases abásicas y modificadas;

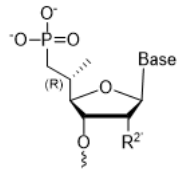
[0048] $R^{2'}$ se selecciona de H, OH, O-alquilo, F, MOE, puentes de ácido nucleico bloqueado (LNA) y puentes de ácido nucleico puenteado (BNA) al 4' C, tales como, de modo no taxativo:

[0049] 

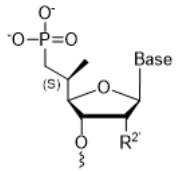
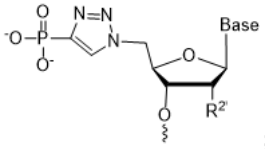
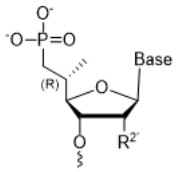
, y 

.

[0050] En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio. En determinadas modalidades, la cadena guía comprende un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2), y un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Rp entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

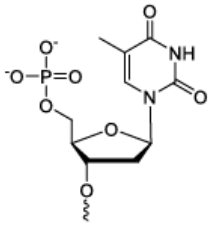
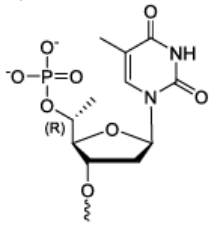
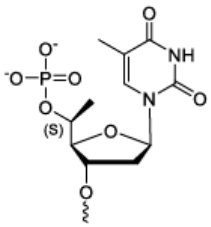
[0051] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5' que se selecciona de, pero no se limita a, modificaciones de MeP 5' y modificaciones de triazol-P 5'. En determinadas modalidades, la modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5' es 

. En algunas modalidades, la modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5',

por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’ es  . En determinadas modalidades, la modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’ es  . En determinadas modalidades, la cadena guía comprende la modificación MeP 5’  , un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2), y un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Rp entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

[0052] En determinadas otras modalidades, la presente descripción abarca el reconocimiento de que la estereoquímica, por ejemplo, estereoquímica de centros quirales en el nucleótido de extremo 5’ de las cadenas guía, puede mantener o mejorar inesperadamente las propiedades de los oligonucleótidos ds, donde la cadena guía del oligonucleótido cd también comprende un centro quiral de fosforotioato en configuración Rp o Sp. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, la presente descripción se refiere, en parte, a oligonucleótidos cd que comprenden una cadena guía que comprende: (1) un centro quiral de fosforotioato en configuración Rp o Sp; (2) un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio donde el nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio comprende una modificación 2', por ejemplo, un 2’ F; y (3) una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’ que se selecciona de:

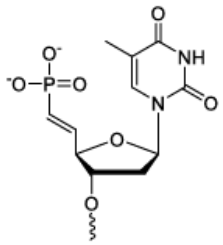
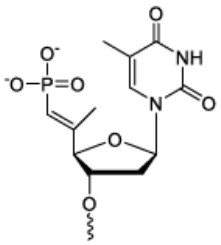
[0053] Nucleótidos PO 5’, tales como, de modo no taxativo:

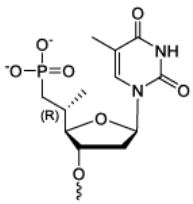
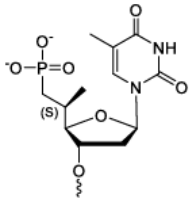
[0054]

;

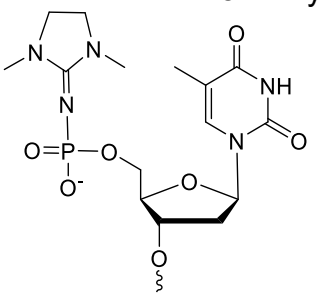
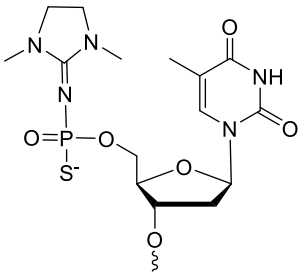
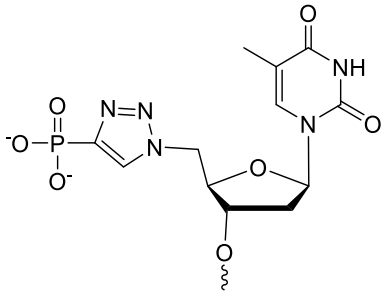
[0055] Nucleótidos VP 5’, tales como, de modo no taxativo:

[0056]   ;

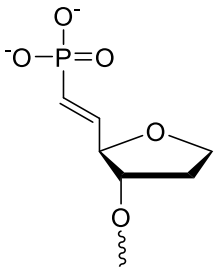
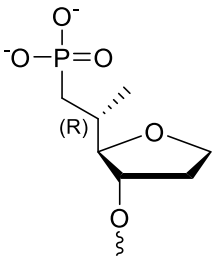
[0057] Nucleótidos MeP 5', tales como, de modo no taxativo:

[0058]   ;

[0059] Nucleótidos de 5' PN y 5' triazol-P, tales como, de modo no taxativo:

[0060]  ,  y  ;

[0061] Nucleótidos VP abásicos 5' y MeP abásicos 5', tales como, de modo no taxativo:

[0062]  y  .

[0063] En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no

negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0064] En determinadas modalidades, la presente descripción abarca el reconocimiento de que los enlaces internucleotídicos de origen no natural, por ejemplo, enlaces internucleotídicos neutros, se pueden usar, en determinadas modalidades, para unir una o más moléculas a los oligonucleótidos de cadena doble descritos en la presente. En determinadas modalidades, dichas moléculas unidas pueden facilitar el direccionamiento y/o la administración del oligonucleótido de cadena doble. Por ejemplo, de modo no taxativo, dichas moléculas unidas incluyen moléculas lipófilas. En determinadas modalidades, la molécula unida es una molécula que comprende uno o más restos de GalNAc. En determinadas modalidades, la molécula unida es un receptor. En determinadas modalidades, la molécula unida es un ligando de receptor.

[0065] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías para incorporar diversos restos químicos adicionales en oligonucleótidos cf. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona, por ejemplo, reactivos y métodos para introducir restos químicos adicionales a través de nucleobases (por ejemplo, mediante enlace covalente, opcionalmente a través de un enlazador, a un sitio en una nucleobase).

[0066] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías, por ejemplo, composiciones de oligonucleótidos cd y métodos de estas, que logran la supresión específica de alelo, en donde las transcripciones de un alelo de un gen diana particular se inactivan selectivamente con respecto a al menos otro alelo del mismo gen.

[0067] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona elementos estructurales, tecnologías y/o características que se pueden incorporar en oligonucleótidos cd y pueden impartir o ajustar una o más propiedades de estos (por ejemplo, con respecto a un oligonucleótido cd que carece de la tecnología o característica relevante). En determinadas modalidades, la presente descripción documenta que una o más tecnologías y/o características proporcionadas se pueden incorporar de manera útil en oligonucleótidos cd de diversas secuencias.

[0068] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que determinados elementos estructurales, tecnologías y/o características proporcionados son particularmente útiles para oligonucleótidos cd que participan y/o dirigen mecanismos de ARNi (por ejemplo, agentes de ARNi). Sin embargo, independientemente, las enseñanzas de la presente descripción no se limitan a oligonucleótidos cd que participan u operan a través de cualquier mecanismo particular. En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a cualquier oligonucleótido cd, útil para cualquier propósito, que funciona a través de cualquier mecanismo, y que comprende cualquier secuencia, estructura o formato (o parte de este) descrito en la presente. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd, útil para cualquier propósito, que funciona a través de cualquier mecanismo, y que comprende cualquier secuencia, estructura o formato (o parte de este) descrito en la presente, que comprende uno o más de:

[0069] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3’;

[0070] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3’;

[0071] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5’;

[0072] (4) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0073] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0074] (6) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5’;

[0075] (7) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’;

[0076] en donde el oligonucleótido cd comprende además uno o más de:

[0077] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0078] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0079] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0080] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0081] (5) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0082] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0083] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden participar en mecanismos de ARNi (por ejemplo, directos).

[0084] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0085] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0086] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0087] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0088] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0089] (5) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0090] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y

la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49.

[0091] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las composiciones que comprenden oligonucleótidos cd (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNicd, también denominados agentes de ARNicd) con elementos estructurales controlados proporcionan propiedades y/o actividades inesperadas.

[0092] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y uno o más de:

[0093] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0094] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0095] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0096] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0097] (5) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0098] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con

carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0099] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp anterior a los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0100] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0101] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0102] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0103] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0104] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0105] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0106] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre los nucleótidos segundo (+2) y tercero (+3), con respecto al

nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y el enlace internucleotídico al penúltimo nucleótido de 3' (N-1), y uno o más de:

[0107] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0108] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0109] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0110] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0111] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0112] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0113] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0114] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace

entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0115] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0116] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0117] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0118] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0119] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0120] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y uno o más de:

[0121] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0122] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto

al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0123] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0124] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0125] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0126] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0127] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp anterior a los centros quirales de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0128] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0129] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0130] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0131] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0132] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0133] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0134] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido (+2) y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y uno o más de:

[0135] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0136] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0137] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0138] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0139] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0140] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0141] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3', una modificación de 2', por ejemplo, una modificación de 2' F, del nucleótido de 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0142] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0143] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en Rp, Sp o configuraciones alternas entre

el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0144] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Rp o Sp anterior de los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0145] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’, una modificación de 2’, por ejemplo, una modificación de 2’ F, del nucleótido de 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no

negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0146] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden participar en mecanismos de omisión de exones. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser aptámeros. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden unirse a e inhibir la función de una proteína, molécula pequeña, ácido nucleico o célula. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden participar en la formación de una hélice triple con un ácido nucleico de cadena doble en la célula. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden unirse a ácido nucleico genómico (por ejemplo, cromosómico). En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden unirse a ácido nucleico genómico (por ejemplo, cromosómico), evitando o disminuyendo así la expresión del ácido nucleico (por ejemplo, evitando o disminuyendo la transcripción, la mejora de la transcripción, la modificación, etc.). En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden unirse a cuádruples de ADN. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser inmunomoduladores. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser inmunoestimuladores. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados pueden ser inmunoestimuladores y pueden comprender una secuencia de CpG. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser inmunoestimuladores y pueden comprender una secuencia CpG y pueden ser útiles como adyuvante. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos dc proporcionados pueden ser inmunoestimuladores y pueden comprender una secuencia de CpG y pueden ser útiles como adyuvante en el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad infecciosa o cáncer). En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser terapéuticos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser no terapéuticos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser terapéuticos o no terapéuticos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados son útiles en aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico, de investigación y/o de nanomateriales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados pueden ser útiles para fines experimentales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos dc proporcionados pueden ser útiles para fines experimentales, por ejemplo, como una sonda, en una micromatriz, etc. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos dc proporcionados pueden participar en más de un mecanismo biológico; en determinadas de dichas modalidades, por ejemplo, los oligonucleótidos dc proporcionados pueden participar en los mecanismos de ARNi y ARNasa H.

[0147] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados se dirigen a una diana de INHBE (por ejemplo, una secuencia diana de INHBE, un ARN diana de INHBE, un ARNm diana de INHBE, un pre-ARNm diana de INHBE,

un gen diana de INHBE, etc.). Un gen diana de INHBE es un gen con respecto al cual se pretende alterar la expresión y/o actividad de uno o más productos génicos de INHBE (por ejemplo, ARN y/o productos proteicos de INHBE). En determinadas modalidades, se pretende inhibir un gen diana de INHBE. Por lo tanto, cuando un oligonucleótido cd como se describe en la presente actúa sobre un gen diana de INHBE, la presencia y/o actividad de uno o más productos génicos de INHBE se alteran cuando el oligonucleótido cd está presente en comparación con cuando está ausente.

[0148] En determinadas modalidades, una diana de INHBE es un alelo de INHBE específico con respecto al cual se pretende alterar la expresión y/o actividad de uno o más productos (por ejemplo, ARN y/o productos proteicos de INHBE). En determinadas modalidades, un alelo diana de INHBE es uno cuya presencia y/o expresión está asociada (por ejemplo, correlacionada) con la presencia, incidencia y/o gravedad de una o más enfermedades y/o afecciones asociadas a INHBE. De manera alternativa o adicional, en determinadas modalidades, un alelo diana de INHBE es uno para el cual la alteración del nivel y/o actividad de uno o más productos génicos de INHBE se correlaciona con la mejora (por ejemplo, retraso del inicio, reducción de la gravedad, capacidad de respuesta a otra terapia, etc.) en uno o más aspectos de una enfermedad y/o afección asociada a INHBE.

[0149] En determinadas modalidades, por ejemplo, cuando la presencia y/o actividad de un alelo de INHBE particular (un alelo asociado a la enfermedad de INHBE) se asocia (por ejemplo, se correlaciona) con la presencia, incidencia y/o gravedad de uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones, existe un alelo de INHBE diferente y no está tan asociado, o está asociado en menor medida (por ejemplo, muestra una correlación menos significativa o estadísticamente insignificante), los oligonucleótidos cd y los métodos de estos como se describen en la presente pueden dirigirse preferente o específicamente al alelo asociado con respecto a uno o más alelos menos asociados/no asociados, mediando así la supresión específica de alelo.

[0150] En determinadas modalidades, una secuencia diana de INHBE es una secuencia de INHBE a la que se une un oligonucleótido como se describe en la presente. En determinadas modalidades, una secuencia diana de INHBE es idéntica a, o es un complemento exacto de, una secuencia de INHBE de un oligonucleótido proporcionado, o de residuos consecutivos en esta (por ejemplo, un oligonucleótido proporcionado incluye una secuencia de unión a diana de INHBE que es idéntica a, o un complemento exacto de, una secuencia diana de INHBE). En determinadas modalidades, una secuencia de unión a la diana de INHBE es un complemento exacto de una secuencia diana de INHBE de una transcripción de INHBE (por ejemplo, pre-ARNm, ARNm, etc.). Una secuencia de unión a diana/secuencia diana de INHBE puede ser de varias longitudes para proporcionar oligonucleótidos con actividades y/o propiedades deseadas. En determinadas modalidades, una secuencia de unión a diana/secuencia diana de INHBE comprende 5-50 (por ejemplo, 10-40, 15-30, 15-25, 16-25, 17-25, 18-25, 19-25, 20-25, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más) bases. En determinadas modalidades, se tolera una pequeña cantidad de diferencias/desapareamientos entre (una parte relevante de) un oligonucleótido y

su secuencia diana, que incluye, de modo no taxativo, las regiones del extremo 5' y/o 3' de la secuencia diana y/u oligonucleótido de INHBE. En determinadas modalidades, una secuencia diana de INHBE está presente dentro de un gen diana de INHBE. En determinadas modalidades, una secuencia diana de INHBE está presente dentro de una transcripción de INHBE (por ejemplo, un ARNm y/o un pre-ARNm) producida a partir de un gen diana de INHBE.

[0151] En determinadas modalidades, una secuencia diana de INHBE incluye uno o más sitios alélicos (es decir, posiciones dentro de un gen diana de INHBE en las que se produce la variación alélica). En determinadas modalidades, un sitio alélico es una mutación. En determinadas modalidades, un sitio alélico es un SNP. En algunas de dichas modalidades, un oligonucleótido proporcionado se une a un alelo preferentemente o específicamente con respecto a uno o más alelos diferentes. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado se une preferentemente a un alelo asociado a la enfermedad. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un oligonucleótido (o una porción de secuencia de unión a la diana de este) proporcionado en la presente tiene una secuencia que es, totalmente o al menos en parte, idéntica a, o un complemento exacto de una versión alélica particular de una secuencia diana de INHBE.

[0152] En determinadas modalidades, un oligonucleótido (o una porción de secuencia de unión a la diana de este) proporcionado en la presente tiene una secuencia que es idéntica a, o un complemento exacto de una secuencia diana de INHBE que comprende un sitio alélico, o un sitio alélico, de un alelo asociado a la enfermedad. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente tiene una secuencia de unión a diana de INHBE que es un complemento exacto de una secuencia diana de INHBE que comprende un sitio alélico de una transcripción de INHBE de un alelo (en determinadas modalidades, un alelo asociado a la enfermedad), en donde el sitio alélico es una mutación. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en la presente tiene una secuencia de unión a la diana de INHBE que es un complemento exacto de una secuencia diana de INHBE que comprende un sitio alélico de una transcripción de INHBE de un alelo (en determinadas modalidades, un alelo asociado a la enfermedad), en donde el sitio alélico es un SNP. En determinadas modalidades, una secuencia es cualquier secuencia descrita en la presente.

[0153] A menos que se indique lo contrario, todas las secuencias (que incluyen, de modo no taxativo, secuencias de bases y patrones de química, modificación y/o estereoquímica) se presentan en orden 5' a 3', con el nucleótido de extremo 5' identificado como la posición "+1" y el nucleótido de extremo 3' identificado ya sea por la cantidad de nucleótidos de la secuencia completa o por "N", con el penúltimo nucleótido identificado, por ejemplo, como "N-1", y así sucesivamente.

[0154] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos relacionados con un oligonucleótido que es específico para una diana de INHBE y que tiene cualquier formato, elemento estructural o secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente.

[0155] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos relacionados con un oligonucleótido que es específico

para una diana de INHBE y que tiene o comprende la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente, o una región de al menos 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente, en donde el primer nucleótido de la secuencia de bases o el primer nucleótido de los al menos 15 nucleótidos contiguos se puede reemplazar opcionalmente por T o ADN T.

[0156] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos para la interferencia de ARN dirigida por un agente de ARNi (también denominado oligonucleótidos de ARNi). En determinadas modalidades, los oligonucleótidos de dichas composiciones pueden tener un formato, elemento estructural o secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la presente.

[0157] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos para la inactivación mediada por RNasa H de un ARN del gen diana de INHBE dirigido por un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido).

[0158] Los oligonucleótidos y las composiciones de oligonucleótidos proporcionados pueden tener cualquier formato, elemento estructural o secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente. En determinadas modalidades, un elemento estructural es una estructura de extremo 5', región de extremo 5', nucleótido 5', región de siembra, región posterior a la siembra, región de extremo 3', dinucleótido de extremo 3', caperuza de extremo 3' o cualquier parte de cualquiera de estas estructuras, contenido de GC, tramo de GC largo y/o cualquier modificación, química, estereoquímica, patrón de modificación, química o estereoquímica, o un resto químico (por ejemplo, que incluye, de modo no taxativo, un resto de direccionamiento, un resto lipídico, un resto de GalNAc, un resto de carbohidrato, etc.), cualquier componente o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

[0159] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos de uso de un oligonucleótido.

[0160] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos de uso de un oligonucleótido que puede dirigir tanto la interferencia de ARN como la inactivación mediada por RNasa H de un ARN del gen diana de INHBE. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos de dichas composiciones pueden tener un formato, elemento estructural o secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la presente.

[0161] En determinadas modalidades, un oligonucleótido que dirige un evento o actividad particular participa en el evento o actividad particular, por ejemplo, una disminución en la expresión, nivel o actividad de un gen diana o un producto génico de este. En determinadas modalidades, se considera que un oligonucleótido "dirige" un evento o actividad particular cuando la presencia del oligonucleótido en un sistema en el que puede ocurrir el evento o actividad se correlaciona con una mayor incidencia, frecuencia, intensidad y/o nivel detectable del evento o actividad.

[0162] En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende uno o más elementos estructurales de un oligonucleótido como se

describe en la presente, por ejemplo, una secuencia de bases (o una parte de esta de al menos 15 bases contiguas); un patrón de enlaces internucleotídicos (o una parte de este de al menos 5 enlaces internucleotídicos contiguos); un patrón de estereoquímica de enlaces internucleotídicos (o una parte de este de al menos 5 enlaces internucleotídicos contiguos); una estructura de extremo 5'; una región de extremo 5'; una primera región; una segunda región; y una región de extremo 3' (que puede ser un dinucleótido de extremo 3' y/o una caperuza de extremo 3'); y un resto químico adicional opcional; y, en determinadas modalidades, al menos un elemento estructural comprende un centro quiral controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un dinucleótido de extremo 3' puede comprender dos nucleótidos totales. En determinadas modalidades, un oligonucleótido comprende además un resto químico seleccionado de, como ejemplos no taxativos, un resto de direccionamiento, un resto de carbohidrato, un resto de GalNAc, un resto lipídico y cualquier otro resto químico descrito en la presente o conocido en la técnica. En determinadas modalidades, un resto que se une a APGR es un resto de GalNAc, o una variante, derivado o versión modificada de este, como se describe en la presente y/o se conoce en la técnica. En determinadas modalidades, un oligonucleótido es un agente de ARNi. En determinadas modalidades, una primera región es una región de siembra. En determinadas modalidades, una segunda región es una región posterior a la siembra.

[0163] En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende uno o más elementos estructurales de un agente de ARNi como se describe en la presente, por ejemplo, una estructura de extremo 5'; una región de extremo 5'; una región de siembra; una región posterior a la siembra (la región entre la región de siembra y la región de extremo 3'); y una región de extremo 3' (que puede ser un dinucleótido de extremo 3' y/o una caperuza de extremo 3'); y un resto químico adicional opcional; y, en determinadas modalidades, al menos un elemento estructural comprende un centro quiral controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un dinucleótido de extremo 3' puede comprender dos nucleótidos totales. En determinadas modalidades, un oligonucleótido comprende además un resto químico seleccionado de, como ejemplos no taxativos, un resto de direccionamiento, un resto de carbohidrato, un resto de GalNAc y un resto lipídico. En determinadas modalidades, un resto que se une a APGR es cualquier GalNAc, o variante, derivado o modificación de este, como se describe en la presente o se conoce en la técnica.

[0164] En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende uno o más elementos estructurales de un oligonucleótido como se describe en la presente, por ejemplo, una estructura de extremo 5', una región de extremo 5', una primera región, una segunda región, una región de extremo 3' y un resto químico adicional opcional, en donde al menos un elemento estructural comprende un centro quiral controlado quiralmente. En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende un tramo de al menos 5 nucleótidos totales sin modificaciones 2'. En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende además un resto químico adicional seleccionado de, como ejemplos no taxativos, un resto de direccionamiento, un resto de carbohidrato, un resto de GalNAc y un resto lipídico. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado es

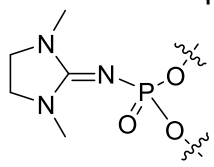
capaz de dirigir la interferencia de ARN. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado es capaz de dirigir la inactivación mediada por RNasa H. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado es capaz de dirigir tanto la interferencia de ARN como la inactivación mediada por RNasa H. En determinadas modalidades, una primera región es una región de siembra. En determinadas modalidades, una segunda región es una región posterior a la siembra.

[0165] En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende uno o más elementos estructurales de un agente de ARNi, por ejemplo, una estructura de extremo 5', una región de extremo 5', una región de siembra, una región posterior a la siembra y una región de extremo 3' y un resto químico adicional opcional, en donde al menos un elemento estructural comprende un centro quiral controlado quiralmente; y, en determinadas modalidades, el oligonucleótido también es capaz de dirigir la inactivación mediada por RNasa H de un ARN del gen diana. En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende un tramo de al menos 5 nucleótidos 2'-desoxi totales. En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende además un resto químico seleccionado de, como ejemplos no taxativos, un resto de direccionamiento, un resto de carbohidrato, un resto de GalNAc y un resto lipídico, y cualquier otro resto químico adicional descrito en la presente.

[0166] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las propiedades de los oligonucleótidos se pueden modular a través de modificaciones químicas. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una primera pluralidad de oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común y comprenden uno o más enlaces internucleotídicos, azúcar y/o modificaciones de bases. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos capaz de dirigir la interferencia de ARN y que comprende una primera pluralidad de oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común y comprenden uno o más enlaces internucleotídicos, y/o uno o más azúcares, y/o una o más modificaciones de bases. En determinadas modalidades, un oligonucleótido o composición de oligonucleótidos también es capaz de dirigir la inactivación mediada por RNasa H de un ARN del gen diana de INHBE. En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las propiedades de los oligonucleótidos, por ejemplo, actividades, toxicidades, etc., se pueden modular a través de modificaciones químicas de azúcares, nucleobases y/o enlaces internucleotídicos. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común, y comprenden uno o más enlaces internucleotídicos modificados (o "enlaces internucleotídicos no naturales", enlaces que se pueden utilizar en lugar de un enlace internucleotídico de fosfato natural (−OP(O)(OH)O−, que puede existir como una forma de sal (−OP(O)(O^-)O−) a un pH fisiológico) que se encuentra en el ADN y ARN naturales), uno o más restos de azúcar modificados y/o uno o más enlaces de fosfato naturales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados pueden comprender dos o más tipos de enlaces internucleotídicos modificados. En

determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico neutro comprende un resto de guanidina cíclico. Dichos restos están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende un enlace internucleotídico neutro y otro enlace internucleotídico que no es una estructura principal neutra. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende un enlace internucleotídico neutro y un enlace internucleotídico de fosforotioato. En determinadas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos proporcionadas que comprenden una pluralidad de oligonucleótidos se controlan quiralmente y el nivel de la pluralidad de oligonucleótidos en la composición se controla o predetermina, y los oligonucleótidos de la pluralidad comparten una configuración estereoquímica común en uno o más enlaces internucleotídicos quirales. Por ejemplo, en determinadas modalidades, los oligonucleótidos de una pluralidad comparten una configuración estereoquímica común en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50 o más enlaces internucleotídicos quirales, cada uno de los cuales es independientemente *R*p o *S*p; en determinadas modalidades, los oligonucleótidos de una pluralidad comparten una configuración estereoquímica común en cada uno de los enlaces internucleotídicos quirales. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico quiral donde un nivel controlado de oligonucleótidos de una composición comparte una configuración estereoquímica común (independientemente en la configuración *R*p o *S*p) se denomina enlace internucleotídico controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico con carga no negativa (neutro o catiónico) en el que a un pH (por ejemplo, pH fisiológico humano (~ 7,4), pH de un sitio de suministro (por ejemplo, un orgánulo, célula, tejido, órgano, organismo, etc.), etc.), en gran medida (por ejemplo, al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, etc.; en determinadas modalidades, al menos 30%; en determinadas modalidades, al menos 40%; en determinadas modalidades, al menos 50%; en determinadas modalidades, al menos 60%; en determinadas modalidades, al menos 70%; en determinadas modalidades, al menos 80%; en determinadas modalidades, al menos 90%; en determinadas modalidades, al menos 99%; etc.) existe como una forma neutra o catiónica (en comparación con la forma aniónica (por ejemplo, −O−P(O)(O^-)−O− (la forma aniónica del enlace de fosfato natural), −O−P(O)(S^-) −O− (la forma aniónica del enlace de fosforotioato), etc.)), respectivamente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico neutro en el sentido de que a un pH, existe en gran medida como una forma neutra. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico catiónico en el sentido de que a un pH, existe en gran medida como una forma catiónica. En determinadas modalidades, un pH es pH fisiológico humano (~ 7,4). En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico neutro en el sentido de que a pH 7,4 en una solución acuosa, al menos el 90% del enlace internucleotídico existe como su forma neutra. En

determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico neutro en el sentido de que en una solución acuosa del oligonucleótido, al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% del enlace internucleotídico existe en su forma neutra. En determinadas modalidades, el porcentaje es de al menos 90%. En determinadas modalidades, el porcentaje es de al menos 95%. En determinadas modalidades, el porcentaje es de al menos 99%. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, por ejemplo, un enlace internucleotídico neutro, cuando está en su forma neutra no tiene un resto con un pKa que es menor que 8, 9, 10, 11. 12, 13 o 14. En determinadas modalidades, el pKa de un enlace internucleotídico en la presente descripción puede representarse por el pKa de CH_3−el enlace internucleotídico−CH_3 (es decir, reemplazar las dos unidades de nucleósidos conectadas por el enlace internucleotídico con dos grupos −CH_3). Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, en al menos algunos casos, un enlace internucleotídico neutro en un oligonucleótido puede proporcionar propiedades y/o actividades mejoradas, por ejemplo, administración mejorada, resistencia mejorada a exonucleasas y endonucleasas, captación celular mejorada, escape endosómico mejorado y/o captación nuclear mejorada, etc., en comparación con un ácido nucleico comparable que no comprende un enlace internucleotídico neutro.

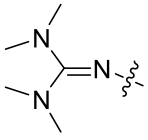
[0167] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de, por ejemplo, de fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2, II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, as described in US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, etc. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un resto de guanidina cíclico. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado que comprende un resto guanidina cíclico tiene la estructura de:  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico neutro que comprende un resto de guanidina cíclico se controla quiralmente. En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleotídico neutro y al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato.

[0168] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleotídico neutro y al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato es un enlace internucleotídico controlado quiralmente en la configuración Sp.

[0169] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un

enlace internucleotídico neutro y al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato, en donde el fosforotioato es un enlace internucleotídico controlado quiralmente en la configuración Rp.

[0170] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleotídico neutro de un enlace internucleotídico neutro que



comprende un grupo Tmg ( ) y al menos un fosforotioato.

[0171] En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico en un oligonucleótido se selecciona independientemente de un enlace de fosfato natural, un enlace de fosforotioato y un enlace internucleotídico con carga no negativa (por ejemplo, n001, n003, n004, n006, n008, n009, n013, n020, n021, n025, n026, n029, n031, n037, n046, n047, n048, n054 o n055). En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en un oligonucleótido se selecciona independientemente de un enlace fosfato natural, un enlace fosforotioato y un enlace internucleotídico neutro (por ejemplo, n001, n003, n004, n006, n008, n009, n013 n020, n021, n025, n026, n029, n031, n037, n046, n047, n048, n054 o n055).

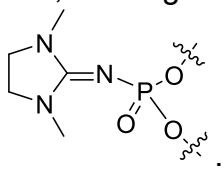
[0172] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleotídico neutro de un enlace internucleotídico neutro que comprende un grupo Tmg y al menos un fosforotioato, en donde el fosforotioato es un enlace internucleotídico controlado quiralmente en la configuración Sp.

[0173] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un oligonucleótido que comprende al menos un enlace internucleotídico neutro seleccionado de un enlace internucleotídico neutro de un enlace internucleotídico neutro que comprende un grupo Tmg y al menos un fosforotioato, en donde el fosforotioato es un enlace internucleotídico controlado quiralmente en la configuración Rp.

[0174] Varios tipos de enlaces internucleotídicos difieren en propiedades. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, la presente descripción señala que un enlace fosfato natural (enlace internucleotídico fosfodiéster) es aniónico y puede ser inestable cuando se usa por sí mismo sin otras modificaciones químicas in vivo; un enlace internucleotídico fosforotioato es aniónico, generalmente más estable in vivo que un enlace fosfato natural y generalmente más hidrófobo; un enlace internucleotídico neutro tal como uno ejemplificado en la presente descripción que comprende un resto guanidina cíclico es neutro a pH fisiológico, puede ser más estable in vivo que un enlace fosfato natural y más hidrófobo.

[0175] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico neutro controlado quiralmente es neutro a pH fisiológico, controlado quiralmente, estable in vivo, hidrófobo y puede aumentar el escape endosómico.

[0176] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados comprenden una o más regiones, por ejemplo, un bloque, ala, núcleo, extremo 5', extremo 3', medio, semilla, región posterior a la semilla, etc. En determinadas modalidades, una región (por ejemplo, un bloque, ala, núcleo, extremo 5', extremo

3', región media, etc.) comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa, por ejemplo, de fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2, II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc. as described in US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612. En determinadas modalidades, una región comprende un enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, una región comprende un enlace internucleotídico que comprende una guanidina cíclica. En determinadas modalidades, una región comprende un enlace internucleotídico que comprende un resto de guanidina cíclico. En determinadas modalidades, una región comprende un enlace internucleotídico que tiene la estructura de  . En determinadas modalidades, dichos enlaces internucleotídicos se controlan quiralmente.

[0177] En determinadas modalidades, un nucleótido es un nucleótido natural. En determinadas modalidades, un nucleótido es un nucleótido modificado. En determinadas modalidades, un nucleótido es un análogo de nucleótido. En determinadas modalidades, una base es una base modificada. En determinadas modalidades, una base es una nucleobase protegida, tal como una nucleobase protegida utilizada en la síntesis de oligonucleótidos. En determinadas modalidades, una base es un análogo de base. En determinadas modalidades, un azúcar es un azúcar modificado. En determinadas modalidades, un azúcar es un análogo de azúcar. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico modificado. En determinadas modalidades, un nucleótido comprende una base, un azúcar y un enlace internucleotídico, en donde cada una de la base, el azúcar y el enlace internucleotídico es independiente y opcionalmente de origen natural o de origen no natural. En determinadas modalidades, un nucleósido comprende una base y un azúcar, en donde cada una de la base y el azúcar es independiente y opcionalmente de origen natural o de origen no natural. Los ejemplos no taxativos de nucleótidos incluyen nucleótidos de ADN (2'-desoxi) y ARN (2'-OH); y aquellos que comprenden una o más modificaciones en la base, azúcar y/o enlace internucleotídico. Los ejemplos no taxativos de azúcares incluyen ribosa y desoxirribosa; y ribosa y desoxirribosa con modificaciones 2', que incluyen, de modo no taxativo, modificaciones 2'-F, LNA, 2'-OMe y 2'-MOE. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico es un resto que no comprende un fósforo, pero sirve para unir dos azúcares naturales o no naturales.

[0178] En determinadas modalidades, una composición comprende un multímero de dos o más de cualquiera de: oligonucleótidos de una primera pluralidad y/u oligonucleótidos de una segunda pluralidad, en donde los oligonucleótidos de la primera y segunda pluralidad pueden dirigir

independientemente la inactivación de las mismas o diferentes dianas independientemente a través de la interferencia de ARN y/o la inactivación mediada por RNasa H.

[0179] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una primera pluralidad de oligonucleótidos que comparten:

[0180] 1) una secuencia base común;

[0181] 2) un patrón común de enlaces de la estructura;

[0182] 3) estereoquímica común independientemente al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 enlaces internucleotídicos quirales ("enlaces internucleotídicos controlados quiralmente"); cuya composición se controla quiralmente en ese nivel de la primera pluralidad de oligonucleótidos en la composición está predeterminada.

[0183] En determinadas modalidades, una composición de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de oligonucleótidos (por ejemplo, una primera pluralidad de oligonucleótidos) se controla quiralmente en que los oligonucleótidos de la pluralidad comparten una estereoquímica común independientemente en uno o más enlaces internucleotídicos quirales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos de la pluralidad comparten una configuración estereoquímica común en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50 o más enlaces internucleotídicos quirales, cada uno de los cuales es independientemente *R*p o *S*p. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos de la pluralidad comparten una configuración estereoquímica común en cada uno de los enlaces internucleotídicos quirales. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico quiral donde un nivel predeterminado de oligonucleótidos de una composición comparte una configuración estereoquímica común (independientemente *R*p o *S*p) se denomina enlace internucleotídico controlado quiralmente.

[0184] En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos de una composición proporcionada, *por ejemplo*, una primera pluralidad de oligonucleótidos de determinadas composiciones de ejemplo, comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50 o más enlaces internucleotídicos controlados quiralmente.

[0185] En determinadas modalidades, al menos 5 enlaces internucleotídicos se controlan quiralmente; en determinadas modalidades, al menos 10 enlaces internucleotídicos se controlan quiralmente; en determinadas modalidades, al menos 15 enlaces internucleotídicos se controlan quiralmente; en determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico quiral se controla quiralmente.

[0186] En determinadas modalidades, 1%-100% de los enlaces internucleotídicos quirales se controlan quiralmente. En determinadas modalidades, al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de los enlaces internucleotídicos quirales se controlan quiralmente.

[0187] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una primera pluralidad de oligonucleótidos que comparten:

[0188] 1) una secuencia base común;

[0189] 2) un patrón común de enlaces de la estructura; y

[0190] 3) un patrón común de centros quirales de la estructura principal, cuya composición es una preparación sustancialmente pura de oligonucleótido en la que un nivel predeterminado de los oligonucleótidos en la composición tiene la secuencia de bases y longitud comunes, el patrón común de enlaces de la estructura principal y el patrón común de centros quirales de la estructura principal. En determinadas modalidades, el patrón común de centros quirales de la estructura comprende al menos un enlace internucleotídico que comprende un centro quiral controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos es al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos es al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común. En determinadas modalidades, todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común son al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en la composición. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos es al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común, modificación de bases, modificación de azúcar y/o enlace internucleotídico modificado. En determinadas modalidades, todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común, modificación de bases, modificación de azúcar y/o enlace internucleotídico modificado son al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en la composición. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos es al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común, patrón de modificación de bases, patrón de modificación de azúcar y/o patrón de enlace internucleotídico modificado. En determinadas modalidades, todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que son o comprenden una secuencia de bases común, patrón de modificación de bases, patrón de

modificación de azúcar y/o patrón de enlace internucleotídico modificado son al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en la composición. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado de oligonucleótidos es al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que comparte una secuencia de bases común, un patrón común de modificación de bases, un patrón común de modificación de azúcar y/o un patrón común de enlaces internucleotídicos modificados. En determinadas modalidades, todos los oligonucleótidos en una composición proporcionada que comparten una secuencia de bases común, un patrón común de modificación de bases, un patrón común de modificación de azúcar y/o un patrón común de enlaces internucleotídicos modificados son al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de todos los oligonucleótidos en la composición. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de 1-100%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 1%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 5%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 10%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 20%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 30%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 40%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 50%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 60%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 10%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 70%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 80%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 90%. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 5*(1/2g), en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 10*(1/2g), en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos 100*(1/2g), en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,80)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,80)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,80)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,85)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,90)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas

modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,95)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,96)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,97)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,98)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, un nivel predeterminado es de al menos (0,99)g, en donde g es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, para determinar el nivel de oligonucleótidos que tienen enlaces internucleotídicos controlados quiralmente g en una composición, producto de diastereopureza de cada uno de los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente g: (diastereopureza del enlace internucleotídico controlado quiralmente 1) * (diastereopureza del enlace internucleotídico controlado quiralmente 2) * … * (diastereopureza del enlace internucleotídico controlado quiralmente g) se utiliza como nivel, en donde la diastereopureza de cada enlace internucleotídico controlado quiralmente se representa independientemente por diastereopureza de un dímero que comprende el mismo enlace internucleotídico y nucleósidos que flanquean el enlace internucleotídico y se prepara bajo métodos comparables a los oligonucleótidos (por ejemplo, ciclos de preparación de oligonucleótidos comparables o preferentemente idénticos, que incluyen reactivos y condiciones de reacción comparables o preferentemente idénticos). En determinadas modalidades, los niveles de oligonucleótidos y/o diastereopureza se pueden determinar mediante métodos analíticos, por ejemplo, métodos cromatográficos, espectrométricos, espectroscópicos o cualquier combinación de estos. Entre otras cosas, la presente descripción abarca el reconocimiento de que las preparaciones de oligonucleótidos estereoaleatorios contienen una pluralidad de entidades químicas distintas que difieren entre sí, por ejemplo, en la estructura estereoquímica (o estereoquímica) de centros quirales de estructura principal individuales dentro de la cadena de oligonucleótidos. Sin control de la estereoquímica de los centros quirales de la estructura, las preparaciones de oligonucleótidos estereoaleatorios proporcionan composiciones no controladas que comprenden niveles indeterminados de estereoisómeros de oligonucleótidos. Aunque estos estereoisómeros pueden tener la misma secuencia de bases y/o modificaciones químicas, son entidades químicas diferentes al menos debido a su diferente estereoquímica de la estructura, y pueden tener, como se demuestra en la presente, diferentes propiedades, por ejemplo, sensibilidad a nucleasas, actividades, distribución, etc. En determinadas modalidades, un estereoisómero particular puede definirse, por ejemplo, por su secuencia de bases, su longitud, su patrón de enlaces de la estructura y su patrón de centros quirales de la estructura. En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las mejoras en las propiedades y actividades logradas a través del control de la estereoquímica dentro de un oligonucleótido pueden ser comparables o incluso mejores que las logradas a través del uso de la modificación química.

[0191] Entre otras cosas, la presente descripción abarca el reconocimiento de que las preparaciones de oligonucleótidos estereoaleatorios contienen una pluralidad de entidades químicas distintas que difieren entre sí, por ejemplo, en la estructura estereoquímica (o estereoquímica) de centros quirales de estructura principal individuales dentro de la cadena de oligonucleótidos. Sin control de la estereoquímica de los centros quirales de la estructura, las preparaciones de oligonucleótidos estereoaleatorios proporcionan composiciones no controladas que comprenden niveles indeterminados de estereoisómeros de oligonucleótidos. Aunque estos estereoisómeros pueden tener la misma secuencia de bases y/o modificaciones químicas, son entidades químicas diferentes al menos debido a su diferente estereoquímica de la estructura, y pueden tener, como se demuestra en la presente, diferentes propiedades, por ejemplo, sensibilidad a nucleasas, actividades, distribución, etc. En determinadas modalidades, un estereoisómero particular puede definirse, por ejemplo, por su secuencia de bases, su longitud, su patrón de enlaces de la estructura y su patrón de centros quirales de la estructura. En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que las mejoras en las propiedades y actividades logradas a través del control de la estereoquímica dentro de un oligonucleótido pueden ser comparables o incluso mejores que las logradas a través del uso de la modificación química

[0192] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición de INHBE que se dirige a oligonucleótido cd es útil para la prevención o el tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE, en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para prevenir o tratar una afección, trastorno o enfermedad asociada con INHBE, que comprende administrar a un sujeto que la padece o sujeto a la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd proporcionado o una composición farmacéutica que puede administrar o comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd proporcionado. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un oligonucleótido cd proporcionado dirigido a INHBE y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los oligonucleótidos en una composición farmacéutica están en una o más formas de sal farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una forma de sal de sodio, una forma de sal de amonio, etc.

[0193] En algunas modalidades, un oligonucleótido o una composición de oligonucleótidos es útil para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE, tal como trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión, en un sujeto que lo necesite.

[0194] Se pueden prevenir y/o tratar diversas afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE utilizando las tecnologías proporcionadas (por ejemplo, oligonucleótidos, composiciones, métodos, etc.). En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad es un trastorno metabólico, por ejemplo, síndrome metabólico o enfermedad relacionada, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes o hipertensión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[0195] Las tecnologías de la presente descripción se pueden entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de determinadas modalidades.

[0196] **Definiciones**

[0197] Tal como se usa en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75° Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Química Orgánica", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "Química Orgánica Avanzada de March", 5ª Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[0198] Tal como se usa en la presente en la presente descripción, a menos que se desprenda lo contrario del contexto, (i) se puede entender que el término “un” o “una” significa “al menos uno”; (ii) se puede entender que el término “o” significa “y/o”; (iii) se puede entender que los términos “que comprende”, “comprenden”, “que incluye” (ya sea que se usen con “de modo no taxativo” o no) e “incluye” (ya sea que se usen con “de modo no taxativo” o no) abarcan componentes o etapas detallados, ya sea presentados por sí mismos o junto con uno o más componentes o etapas adicionales; (iv) se puede entender que el término “otro” significa al menos uno/segundo adicional o más; (v) se puede entender que los términos “aproximadamente” y “aproximadamente” permiten la variación estándar tal como lo entenderían los expertos en la técnica; y (vi) cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos finales.

[0199] A menos que se especifique lo contrario, la descripción de oligonucleótidos y elementos de estos (por ejemplo, secuencia de bases, modificaciones de azúcar, enlaces internucleotídicos, estereoquímica de fósforo de enlace, patrones de estos, etc.) es de 5’ a 3’. Como apreciarán los expertos en la técnica, en algunas modalidades, los oligonucleótidos se pueden proporcionar y/o utilizar como formas de sal, particularmente formas de sal farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de sodio. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos incluyen varias formas de los oligonucleótidos. Como los expertos en la técnica también apreciarán, en algunas modalidades, se puede considerar que los oligonucleótidos individuales dentro de una composición tienen la misma constitución y/o estructura, aunque, dentro de dicha composición (por ejemplo, una composición líquida), dichos oligonucleótidos particulares pueden estar en diferentes formas de sal (y pueden disolverse y la cadena de oligonucleótidos puede existir como una forma aniónica cuando, por ejemplo, en una composición líquida) en un momento particular en el tiempo. Por ejemplo, los expertos en la técnica apreciarán que, a un pH dado, los enlaces internucleotídicos individuales a lo largo de una cadena de oligonucleótidos pueden estar en una forma ácida (H), o en una de una pluralidad de posibles formas de sal (por ejemplo, una sal de sodio o una sal de un catión diferente, dependiendo de qué iones puedan estar presentes en la preparación o composición), y entenderán que, siempre que sus formas ácidas (por ejemplo, reemplazando todos los cationes, si los hay, con H^+) sean de

la misma constitución y/o estructura, se puede considerar adecuadamente que dichos oligonucleótidos individuales tienen la misma constitución y/o estructura.

[0200] *Análogo:* El término "análogo" incluye cualquier resto químico que difiere estructuralmente de un resto químico de referencia o clase de restos, pero que es capaz de realizar al menos una función de dicho resto químico de referencia o clase de restos. Como ejemplos no taxativos, un análogo de nucleótido difiere estructuralmente de un nucleótido pero realiza al menos una función de un nucleótido; un análogo de nucleobase difiere estructuralmente de una nucleobase pero realiza al menos una función de una nucleobase; etc.

[0201] *Antisentido*: El término “antisentido”, tal como se usa en la presente, se refiere a una característica de un oligonucleótido u otro ácido nucleico que tiene una secuencia de bases complementaria o sustancialmente complementaria a un ácido nucleico diana con el que es capaz de hibridarse. En algunas modalidades, un ácido nucleico diana es un ARNm de gen diana. En algunas modalidades, se requiere hibridación o resulta en una actividad, por ejemplo, una disminución en el nivel, expresión o actividad del ácido nucleico diana o un producto génico de este. El término “oligonucleótido antisentido”, tal como se usa en la presente, se refiere a un oligonucleótido complementario a un ácido nucleico diana. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido es capaz de dirigir una disminución en el nivel, expresión o actividad de un ácido nucleico diana o un producto de este. En algunas modalidades, un oligonucleótido antisentido es capaz de dirigir una disminución en el nivel, expresión o actividad del ácido nucleico diana o un producto de este, a través de un mecanismo que implica interferencia de ARN.

[0202] *Control quiral:* Tal como se usa en la presente, “control quiral” se refiere al control de la designación estereoquímica del enlace quiral fósforo en un enlace internucleotídico quiral dentro de un oligonucleótido. Tal como se usa en la presente, un enlace internucleotídico quiral es un enlace internucleotídico cuyo enlace de fósforo es quiral. En algunas modalidades, se logra un control a través de un elemento quiral que está ausente de los restos de azúcar y base de un oligonucleótido, por ejemplo, en algunas modalidades, se logra un control a través del uso de uno o más auxiliares quirales durante la preparación de oligonucleótidos como se describe en la presente descripción, cuyos auxiliares quirales a menudo son parte de fosforamiditas quirales utilizadas durante la preparación de oligonucleótidos. En contraste con el control quiral, un experto en la técnica aprecia que la síntesis de oligonucleótidos convencional que no usa auxiliares quirales no puede controlar la estereoquímica en un enlace internucleotídico quiral si dicha síntesis de oligonucleótidos convencional se usa para formar el enlace internucleotídico quiral. En algunas modalidades, se controla la designación estereoquímica de cada enlace quiral fósforo en cada enlace internucleotídico quiral dentro de un oligonucleótido.

[0203] *Composición de oligonucleótidos controlada quiralmente:* Los términos “composición de oligonucleótidos controlada quiralmente”, “composición de ácido nucleico controlada quiralmente” y similares, tal como se usan en la presente, se refieren a una composición que comprende una pluralidad de oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) que comparten 1) una secuencia de bases común, 2) un patrón común de enlaces de la estructura principal y 3) un patrón

común de modificaciones de fósforo de la estructura principal, en donde la pluralidad de oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) comparten la misma estereoquímica de fósforo de enlace en uno o más enlaces internucleotídicos quirales (enlaces internucleotídicos controlados quiralmente o estereodefinidos, cuyo fósforo de enlace quiral es *R*p o *S*p en la composición ("estereodefinido"), no una mezcla aleatoria de *R*p y *S*p como enlaces internucleotídicos no controlados quiralmente). El nivel de la pluralidad de oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente está predeterminado/controlado (por ejemplo, a través de la preparación de oligonucleótidos controlada quiralmente para formar estereoselectivamente uno o más enlaces internucleotídicos quirales). En algunas modalidades, aproximadamente 1%-100%, (por ejemplo, aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, o aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) de todos los oligonucleótidos en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente son oligonucleótidos de la pluralidad. En algunas modalidades, aproximadamente 1%-100%, (por ejemplo, aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, o aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) de todos los oligonucleótidos en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente que comparte la secuencia de bases común, el patrón común de enlaces de la columna vertebral, y el patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal son oligonucleótidos de la pluralidad. En algunas modalidades, un nivel es de aproximadamente 1%-100%, (por ejemplo, aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90% o aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% o al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%) de todos los oligonucleótidos en una composición, o de todos los oligonucleótidos en una composición que comparten una secuencia de bases común (por ejemplo, de una pluralidad de oligonucleótidos o un tipo de oligonucleótido), o de todos los oligonucleótidos en una composición que comparten una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal, o de todos los oligonucleótidos en una composición que comparten una secuencia de bases común, un patrón común de modificaciones de bases, un patrón común de modificaciones de azúcar, un patrón común de tipos de enlace internucleotídico y/o un patrón común de modificaciones del enlace internucleotídico. En algunas modalidades, la pluralidad de oligonucleótidos comparte la misma estereoquímica en aproximadamente 1-50 enlaces

internucleotídicos quirales. En algunas modalidades, la pluralidad de oligonucleótidos comparte la misma estereoquímica en aproximadamente 1%-100% de los enlaces internucleotídicos quirales. En algunas modalidades, los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) de una pluralidad tienen la misma constitución (como aprecian los expertos en la técnica, en algunas modalidades pueden existir en una o más formas, por ejemplo, formas ácidas, formas de sal, etc.). En algunas modalidades, el nivel de los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) de la pluralidad es de aproximadamente 1%-100% de todos los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) en una composición que comparte la misma constitución que los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) de la pluralidad. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico quiral es un enlace internucleotídico controlado quiral, y la composición es una composición de oligonucleótidos completamente controlada quiralmente. En algunas modalidades, los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) de una pluralidad son estructuralmente idénticos. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5%, típicamente al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5%. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 95%. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 96%. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 97%. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 98%. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una diastereopureza de al menos 99%. En algunas modalidades, un porcentaje (por ejemplo, un nivel como se describe en la presente) es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es una diastereopureza como se describe en la presente descripción (por ejemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% o más) y nc es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente como se describe en la presente descripción (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más). En algunas modalidades, un porcentaje (por ejemplo, un nivel como se describe en la presente) es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es 95%-100%. Por ejemplo, cuando DS es 99% y nc es 10, el porcentaje es o es de al menos 90% ($(99\%)^{10} \approx 0{,}90 = 90\%$). En algunas modalidades, el nivel de una pluralidad de oligonucleótidos en una composición se representa como el producto de la diastereopureza de cada enlace internucleotídico controlado quiralmente en los oligonucleótidos. En algunas modalidades, la diastereopureza de un enlace internucleotídico que conecta dos nucleósidos en un oligonucleótido (o ácido nucleico) está representada por la diastereopureza de un enlace internucleotídico de un dímero que conecta los mismos dos nucleósidos, en donde el dímero se prepara usando condiciones comparables, en algunos casos, condiciones de ciclo sintético idénticas (por ejemplo, para el enlace entre Nx y Ny en un oligonucleótido … .NxNy….., el dímero es NxNy). En algunas modalidades, no todos los enlaces internucleotídicos quirales son enlaces internucleotídicos controlados quirales, y la composición es una

composición de oligonucleótidos parcialmente controlada quiralmente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico no controlado quiralmente tiene una diastereopureza de menos de aproximadamente 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55% o de aproximadamente 50%, como se observa típicamente en composiciones de oligonucleótidos estereoraleatorias (por ejemplo, como lo aprecian los expertos en la técnica, a partir de la síntesis de oligonucleótidos tradicional, por ejemplo, el método de fosforamidita). En algunas modalidades, los oligonucleótidos (o ácidos nucleicos) de una pluralidad son del mismo tipo. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comprende niveles no aleatorios o controlados de tipos individuales de oligonucleótidos o ácidos nucleicos. Por ejemplo, en algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comprende uno y no más de un tipo de oligonucleótido. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comprende más de un tipo de oligonucleótido. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comprende múltiples tipos de oligonucleótidos. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente es una composición de oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido, cuya composición comprende un nivel no aleatorio o controlado de una pluralidad de oligonucleótidos del tipo de oligonucleótido.

[0204] *Enlace internucleotídico:* Tal como se usa en la presente, la frase "enlace internucleotídico" se refiere generalmente a un enlace que une unidades de nucleósidos de un oligonucleótido o un ácido nucleico. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace fosfodiéster, como se encuentra ampliamente en las moléculas de ADN y ARN de origen natural (enlace fosfato natural (−OP(=O)(OH)O−), que como aprecian los expertos en la técnica puede existir como una forma de sal). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico modificado (no un enlace fosfato natural). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un "enlace internucleotídico modificado" en donde al menos un átomo de oxígeno u -OH de un enlace fosfodiéster se reemplaza por un resto orgánico o inorgánico diferente. En algunas modalidades, dicho resto orgánico o inorgánico se selecciona de =S, =Se, =NR', –SR', –SeR', –$N(R')_2$, $B(R')_3$, –S–, –Se– y –N(R')–, en donde cada R' es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace fosfotriéster, un enlace fosforotioato (o un enlace diéster fosforotioato, −OP(=O)(SH)O−, que como aprecian los expertos en la técnica puede existir como una forma de sal), o un enlace triéster fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es uno de, por ejemplo, enlace PNA (ácido nucleico peptídico) o PMO (oligómero de fosforodiamidato de morfolino). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico neutro (por ejemplo, n001 en determinados oligonucleótidos proporcionados). Un experto en la técnica entiende que un enlace internucleotídico puede existir como un anión o catión a un pH dado debido a la

existencia de restos ácidos o básicos en el enlace. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico modificado designado como s, s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14, s15, s16, s17 y s18 como se describe en WO 2017/210647.

[0205] *In vitro*: Tal como se usa en la presente, el término "*in vitro*" se refiere a eventos que ocurren en un entorno artificial, por ejemplo, en un tubo de ensayo o recipiente de reacción, en cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo (por ejemplo, animal, planta y/o microbio).

[0206] *In vivo:* Tal como se usa en la presente, el término "*in vivo*" se refiere a eventos que ocurren dentro de un organismo (por ejemplo, animal, planta y/o microbio).

[0207] *Fósforo* de *enlace*: como se define en la presente, la frase "fósforo de enlace" se usa para indicar que el átomo de fósforo particular al que se hace referencia es el átomo de fósforo presente en el enlace internucleotídico, cuyo átomo de fósforo corresponde al átomo de fósforo de un enlace internucleotídico de fosfodiéster como ocurre en el ADN y ARN de origen natural. En algunas modalidades, un átomo de fósforo de enlace está en un enlace internucleotídico modificado, en donde cada átomo de oxígeno de un enlace fosfodiéster se reemplaza opcional e independientemente por un resto orgánico o inorgánico. En algunas modalidades, un átomo de fósforo de enlace es el P de la Fórmula I como se describe en la presente. En algunas modalidades, un átomo de fósforo de enlace es quiral. En algunas modalidades, un átomo de fósforo de enlace es aquiral (por ejemplo, como en enlaces fosfato naturales).

[0208] *Enlazador*: Los términos "enlazador", "resto de enlace" y similares se refieren a cualquier resto químico que conecta un resto químico con otro. Como aprecian los expertos en la técnica, un enlazador puede ser bivalente o trivalente o más, dependiendo de la cantidad de restos químicos que conecta el enlazador. En algunas modalidades, un enlazador es un resto que conecta un oligonucleótido a otro oligonucleótido en un multímero. En algunas modalidades, un enlazador es un resto opcionalmente colocado entre el nucleósido terminal y el soporte sólido o entre el nucleósido terminal y otro nucleósido, nucleótido o ácido nucleico. En algunas modalidades, en un oligonucleótido, un enlazador conecta un resto químico (por ejemplo, un resto de direccionamiento, un resto lipídico, un resto de carbohidrato, etc.) con una cadena de oligonucleótido (por ejemplo, a través de su extremo 5', extremo 3', nucleobase, azúcar, enlace internucleotídico, etc.)

[0209] *Nucleobase modificada:* Los términos "nucleobase modificada", "base modificada" y similares se refieren a un resto químico que es químicamente distinto de una nucleobase, pero que es capaz de realizar al menos una función de una nucleobase. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es una nucleobase que comprende una modificación. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es capaz de al menos una función de una nucleobase, por ejemplo, formar un resto en un polímero capaz de emparejamiento de bases con un ácido nucleico que comprende una secuencia de bases al menos complementaria. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es A, T, C, G o U sustituido, o un tautómero sustituido de A, T, C, G o U. En algunas modalidades, una

nucleobase modificada en el contexto de oligonucleótidos se refiere a una nucleobase que no es A, T, C, G o U.

[0210] *Nucleósido modificado:* El término "nucleósido modificado" se refiere a un resto derivado de o químicamente similar a un nucleósido natural, pero que comprende una modificación química que lo diferencia de un nucleósido natural. Los ejemplos no taxativos de nucleósidos modificados incluyen aquellos que comprenden una modificación en la base y/o el azúcar. Los ejemplos no taxativos de nucleósidos modificados incluyen aquellos con una modificación 2' en un azúcar. Los ejemplos no taxativos de nucleósidos modificados también incluyen nucleósidos abásicos (que carecen de una nucleobase). En algunas modalidades, un nucleósido modificado es capaz de al menos una función de un nucleósido, por ejemplo, formar un resto en un polímero capaz de emparejamiento de bases con un ácido nucleico que comprende una secuencia de bases al menos complementaria.

[0211] *Nucleótido modificado:* El término "nucleótido modificado" incluye cualquier resto químico que difiere estructuralmente de un nucleótido natural pero es capaz de realizar al menos una función de un nucleótido natural. En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende una modificación en un azúcar, base y/o enlace internucleotídico. En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende un azúcar modificado, nucleobase modificada y/o enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es capaz de al menos una función de un nucleótido, por ejemplo, formar una subunidad en un polímero capaz de emparejamiento de bases con un ácido nucleico que comprende una secuencia de bases al menos complementaria.

[0212] *Azúcar modificado*: El término "azúcar modificado" hace referencia a un resto que puede reemplazar un azúcar. Un azúcar modificado imita la disposición espacial, las propiedades electrónicas o alguna otra propiedad fisicoquímica de un azúcar. En algunas modalidades, como se describe en la presente descripción, un azúcar modificado es ribosa o desoxirribosa sustituida. En algunas modalidades, un azúcar modificado comprende una modificación 2'. Los ejemplos de modificación 2' útiles se utilizan ampliamente en la técnica y se describen en la presente. En algunas modalidades, una modificación 2' es 2'-OR, en donde R es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una modificación 2' es 2'-OMe. En algunas modalidades, una modificación 2' es 2'-MOE. En algunas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar bicíclico (por ejemplo, un azúcar usado en LNA, BNA, etc.). En algunas modalidades, en el contexto de oligonucleótidos, un azúcar modificado es un azúcar que no es ribosa o desoxirribosa como se encuentra típicamente en ARN o ADN natural.

[0213] *Ácido nucleico*: El término "ácido nucleico", tal como se usa en la presente, incluye cualquier nucleótido y polímero de este. El término "polinucleótido", tal como se usa en la presente, se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea ribonucleótidos (ARN) o desoxirribonucleótidos (ADN) o una combinación de estos. Estos términos se refieren a la estructura primaria de las moléculas y, por lo tanto, incluyen ADN de cadena doble y simple, y ARN de cadena doble y simple. Estos términos incluyen, como equivalentes, análogos de ARN o ADN que comprenden nucleótidos modificados y/o polinucleótidos modificados, tales como, de modo no taxativo,

nucleótidos o polinucleótidos metilados, protegidos y/o protegidos. Los términos abarcan poli- u oligo-ribonucleótidos (ARN) y poli- u oligo-desoxirribonucleótidos (ADN); ARN o ADN derivado de N-glucósidos o C-glucósidos de nucleobases y/o nucleobases modificadas; ácidos nucleicos derivados de azúcares y/o azúcares modificados; y ácidos nucleicos derivados de puentes fosfato y/o enlaces internucleotídicos modificados. El término abarca ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de nucleobases, nucleobases modificadas, azúcares, azúcares modificados, puentes fosfato o enlaces internucleotídicos modificados. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ácidos nucleicos que contienen restos de ribosa, ácidos nucleicos que contienen restos de desoxi-ribosa, ácidos nucleicos que contienen tanto restos de ribosa como de desoxirribosa, ácidos nucleicos que contienen restos de ribosa y ribosa modificada. A menos que se especifique lo contrario, el prefijo poli- se refiere a un ácido nucleico que contiene de 2 a aproximadamente 10,000 unidades de monómero de nucleótido y en donde el prefijo oligo- se refiere a un ácido nucleico que contiene de 2 a aproximadamente 200 unidades de monómero de nucleótido.

[0214] *Nucleobase*: El término "nucleobase" se refiere a las partes de ácidos nucleicos que están involucradas en el enlace de hidrógeno que une una cadena de ácido nucleico a otra cadena complementaria de una manera específica de secuencia. Las nucleobases naturales más comunes son adenina (A), guanina (G), uracilo (U), citosina (C) y timina (T). En algunas modalidades, las nucleobases de origen natural son adenina, guanina, uracilo, citosina o timina modificadas. En algunas modalidades, las nucleobases de origen natural son adenina, guanina, uracilo, citosina o timina metiladas. En algunas modalidades, una nucleobase comprende un anillo heteroarilo en donde un átomo del anillo es nitrógeno, y cuando está en un nucleósido, el nitrógeno está unido a un resto de azúcar. En algunas modalidades, una nucleobase comprende un anillo heterocíclico en donde un átomo del anillo es nitrógeno, y cuando está en un nucleósido, el nitrógeno está unido a un resto de azúcar. En algunas modalidades, una nucleobase es una "nucleobase modificada", una nucleobase distinta de adenina (A), guanina (G), uracilo (U), citosina (C) y timina (T). En algunas modalidades, una nucleobase modificada es A, T, C, G o U. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es un tautómero sustituido de A, T, C, G o U. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es adenina, guanina, uracilo, citosina o timina metiladas. En algunas modalidades, una nucleobase modificada imita la disposición espacial, las propiedades electrónicas o alguna otra propiedad fisicoquímica de la nucleobase y conserva la propiedad de enlace de hidrógeno que une una cadena de ácido nucleico a otra de una manera específica de secuencia. En algunas modalidades, una nucleobase modificada puede emparejarse con las cinco bases de origen natural (uracilo, timina, adenina, citosina o guanina) sin afectar sustancialmente el comportamiento de fusión, el reconocimiento por enzimas intracelulares o la actividad del dúplex de oligonucleótidos. Tal como se usa en la presente, el término "nucleobase" también abarca análogos estructurales utilizados en lugar de nucleótidos naturales o de origen natural, tales como nucleobases modificadas y análogos de nucleobases. En algunas modalidades, una nucleobase es A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, o un tautómero opcionalmente sustituido de A, T, C,

G o U. En algunas modalidades, una "nucleobase" se refiere a una unidad de nucleobase en un oligonucleótido o un ácido nucleico (por ejemplo, A, T, C, G o U como en un oligonucleótido o un ácido nucleico).

[0215] *Nucleósido*: El término "nucleósido" hace referencia a un resto en donde una nucleobase o una nucleobase modificada está unida covalentemente a un azúcar o un azúcar modificado. En algunas modalidades, un nucleósido es un nucleósido natural, por ejemplo, adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina o desoxicitidina. En algunas modalidades, un nucleósido es un nucleósido modificado, por ejemplo, un nucleósido natural sustituido seleccionado de adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina y desoxicitidina. En algunas modalidades, un nucleósido es un nucleósido modificado, por ejemplo, un tautómero sustituido de un nucleósido natural seleccionado de adenosina, desoxiadenosina, guanosina, desoxiguanosina, timidina, uridina, citidina y desoxicitidina. En algunas modalidades, un "nucleósido" se refiere a una unidad de nucleósido en un oligonucleótido o un ácido nucleico.

[0216] *Nucleótido:* El término “nucleótido”, tal como se usa en la presente, se refiere a una unidad monomérica de un polinucleótido que consiste en una nucleobase, un azúcar y uno o más enlaces internucleotídicos (por ejemplo, enlaces fosfato en ADN y ARN naturales). Las bases naturales [guanina, (G), adenina, (A), citosina, (C), timina, (T) y uracilo (U)] son derivados de purina o pirimidina, aunque debe entenderse que también se incluyen análogos de bases naturales y no naturales. El azúcar de origen natural es la pentosa (azúcar de cinco carbonos) desoxirribosa (que forma ADN) o ribosa (que forma ARN), aunque debe entenderse que también se incluyen análogos de azúcar de origen natural y no natural. Los nucleótidos están unidos a través de enlaces internucleotídicos para formar ácidos nucleicos o polinucleótidos. Se conocen en la técnica muchos enlaces internucleotídicos (tales como, de modo no taxativo, fosfato, fosforotioatos, boranofosfatos y similares). Los ácidos nucleicos artificiales incluyen PNA (ácidos nucleicos peptídicos), fosfotriésteres, fosforotionatos, H-fosfonatos, fosforamidatos, boranofosfatos, metilfosfonatos, fosfonoacetatos, tiofosfonoacetatos y otras variantes de la estructura principal de fosfato de ácidos nucleicos naturales, tales como las descritas en la presente. En algunas modalidades, un nucleótido natural comprende una base de origen natural, azúcar y enlace internucleotídico. Tal como se usa en la presente, el término "nucleótido" también abarca análogos estructurales utilizados en lugar de nucleótidos naturales o de origen natural, tales como nucleótidos modificados y análogos de nucleótidos. En algunas modalidades, un "nucleótido" se refiere a una unidad de nucleótido en un oligonucleótido o un ácido nucleico.

[0217] *Oligonucleótido:* El término "oligonucleótido" se refiere a un polímero u oligómero de nucleótidos, y puede contener cualquier combinación de nucleobases naturales y no naturales, azúcares y enlaces internucleotídicos.

[0218] Los oligonucleótidos pueden ser de cadena simple o de cadena doble. Un oligonucleótido de cadena simple puede tener regiones de cadena doble (formadas por dos porciones del oligonucleótido de cadena simple) y un oligonucleótido de cadena doble, que comprende dos cadenas de oligonucleótidos,

puede tener regiones de cadena simple, por ejemplo, en regiones donde las dos cadenas de oligonucleótidos no son complementarias entre sí. Los ejemplos de oligonucleótidos incluyen, de modo no taxativo, genes estructurales, genes que incluyen regiones de control y terminación, sistemas autorreplicantes tales como ADN viral o plasmídico, agentes de ARNi de cadena simple y doble y otros reactivos de interferencia de ARN (agentes de iARN o agentes de ARNi), ARNhc, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, microARN, miméticos de microARN, supermir, aptámeros, antimir, antagomir, adaptadores Ul, oligonucleótidos formadores de triple hélice, oligonucleótidos G-cuádruple, activadores de ARN, oligonucleótidos inmunoestimulantes y oligonucleótidos señuelo.

[0219] Los oligonucleótidos de la presente descripción pueden ser de varias longitudes. En modalidades particulares, los oligonucleótidos pueden variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 nucleósidos de longitud. En diversas modalidades relacionadas, los oligonucleótidos, de cadena simple, de cadena doble o de cadena triple, pueden variar en longitud de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 nucleósidos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nucleósidos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 nucleósidos, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleósidos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 nucleósidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una longitud de aproximadamente 9 a aproximadamente 39 nucleósidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleósidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una longitud de al menos 19 nucleósidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una longitud de al menos 20 nucleósidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una longitud de al menos 25 nucleósidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una longitud de al menos 30 nucleósidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido es un dúplex de cadenas complementarias de al menos 18 nucleósidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido es un dúplex de cadenas complementarias de al menos 21 nucleósidos de longitud. En algunas modalidades, cada nucleósido contado en una longitud de oligonucleótido comprende independientemente A, T, C, G o U, o A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, o un tautómero opcionalmente sustituido de A, T, C, G o U.

[0220] *Tipo de oligonucleótido:* Tal como se usa en la presente, la frase “tipo de oligonucleótido” se usa para definir un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases, patrón de enlaces de la estructura (es decir, patrón de tipos de enlace internucleotídico, por ejemplo, fosfato, fosforotioato, triéster de fosforotioato, etc.), patrón de centros quirales de la estructura [es decir, patrón de estereoquímica de fósforo de enlace (*R*p/*S*p)] y patrón de modificaciones de fósforo de la estructura (por ejemplo, patrón de grupos “-XLR^1” en la Fórmula I tal como se describe en la presente) particular. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un "tipo" designado común son estructuralmente idénticos entre sí.

[0221] Un experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos de la presente descripción proporcionan un grado de control durante la síntesis de una cadena de oligonucleótidos de modo que cada unidad de nucleótido de la cadena de oligonucleótidos se pueda diseñar y/o seleccionar de antemano para tener una

estereoquímica particular en el fósforo de enlace y/o una modificación particular en el fósforo de enlace, y/o una base particular, y/o un azúcar particular. En algunas modalidades, una cadena de oligonucleótidos se diseña y/o selecciona por adelantado para tener una combinación particular de estereocentros en el fósforo de enlace. En algunas modalidades, se diseña y/o determina que una cadena de oligonucleótidos tiene una combinación particular de modificaciones en el fósforo de enlace. En algunas modalidades, una cadena de oligonucleótidos se diseña y/o selecciona para tener una combinación particular de bases. En algunas modalidades, una cadena de oligonucleótidos se diseña y/o selecciona para tener una combinación particular de una o más de las características estructurales anteriores. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden o consisten en una pluralidad de moléculas de oligonucleótidos (por ejemplo, composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente). En algunas modalidades, todas estas moléculas son del mismo tipo (es decir, son estructuralmente idénticas entre sí). En algunas modalidades, sin embargo, las composiciones proporcionadas comprenden una pluralidad de oligonucleótidos de diferentes tipos, típicamente en cantidades relativas predeterminadas.

[0222] *Opcionalmente sustituido*: Tal como se describe en la presente, los compuestos, por ejemplo, oligonucleótidos, de la descripción pueden contener restos opcionalmente sustituidos y/o sustituidos. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido no está sustituido. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta descripción son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente. Ciertos sustituyentes se describen a continuación.

[0223] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo sustituible, por ejemplo, un átomo de carbono adecuado, son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $−O(CH_2)_{0-4}R°$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que puede estar sustituido con R°; $−(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ que puede estar sustituido con R°; –CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridilo que puede estar sustituido con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $−(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $−N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $−N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $−N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $−(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; –

$OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$, $-SC(S)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $-C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $-S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $–N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $-C(NH)NR°_2$; $–Si(R°)_3$; $–OSi(R°)_3$; $-B(R°)_2$; $-OB(R°)_2$; $-OB(OR°)_2$; $-P(R°)_2$; $-P(OR°)_2$; $-P(R°)(OR°)$; $-OP(R°)_2$; $-OP(OR°)_2$; $-OP(R°)(OR°)$; $-P(O)(R°)_2$; $-P(O)(OR°)_2$; $-OP(O)(R°)_2$; $-OP(O)(OR°)_2$; $-OP(O)(OR°)(SR°)$; $-SP(O)(R°)_2$; $-SP(O)(OR°)_2$; $-N(R°)P(O)(R°)_2$; $-N(R°)P(O)(OR°)_2$; $-P(R°)_2[B(R°)_3]$; $-P(OR°)_2[B(R°)_3]$; $-OP(R°)_2[B(R°)_3]$; $-OP(OR°)_2[B(R°)_3]$; –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)$O–N(R°)_2$; o –($C_{1–4}$ alquileno lineal o ramificado)$C(O)O–N(R°)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define en la presente y es independientemente hidrógeno, $C_{1–20}$ alifático, $C_{1–20}$ heteroalifático que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo, $-CH_2-$(arilo C_{6-14}), $–O(CH_2)_{0–1}$(arilo C_{6-14}), $-CH_2-$(anillo heteroarilo de 5-14 miembros), un anillo de 5–20 miembros, monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5–20 miembros, monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0224] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^\circ$, –(haloR°), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^\circ$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^\circ)_2$; –O(haloR°), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^\circ$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^\circ$, $–(CH_2)_{0–2}SR^\circ$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^\circ$, $–(CH_2)_{0–2}NR^\circ_2$, $–NO_2$, $–SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)$C(O)OR^\circ$, o $–SSR^\circ$ en donde cada R° no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de C_{1-4} alifáticos,$–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, y un anillo arilo de 5-6 miembros, parcialmente insaturado o anillo arilo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0225] Los sustituyentes divalentes adecuados, por ejemplo, en un átomo de carbono adecuado, son independientemente los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$ o $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, y un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de

hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, y un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0226] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* son independientemente halógeno, $-R^\circ$, -(haloR°), –OH, –OR°, –O(haloR°), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR°, –NH_2, –NHR°, –NR°_2 o –NO_2, en donde cada R° no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático $C_{1–4}$, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0227] En algunas modalidades, los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible son independientemente –$R^\dagger$, –$NR^\dagger_2$, –C(O)$R^\dagger$, –C(O)$OR^\dagger$, –C(O)C(O)$R^\dagger$, –C(O)CH_2C(O)$R^\dagger$, –S(O)$_2R^\dagger$, $-$S(O)$_2NR^\dagger_2$, –C(S)$NR^\dagger_2$, –C(NH)$NR^\dagger_2$ o –N($R^\dagger$)S(O)$_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, –OPh no sustituido o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo mono o bicíclico de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0228] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $-R^\circ$, -(haloR°), –OH, –OR°, –O(haloR°), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR°, –NH_2, –NHR°, –NR°_2 o –NO_2, en donde cada R° no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático $C_{1–4}$, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0229] *Oral:* Las frases “administración oral” y “administrado por vía oral”, tal como se usan en la presente, tienen su significado entendido en la técnica en referencia a la administración por vía oral de un compuesto o composición.

[0230] *Parenteral:* Tal como se utiliza en la presente, las expresiones “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” tienen su significado entendido en la técnica en referencia a modos de administración diferentes a la administración entérica y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, de modo no taxativo, la inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[0231] *Parcialmente insaturado:* Tal como se usa en la presente, el término “parcialmente insaturado” se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. Se pretende que el término "parcialmente insaturado" abarque anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende que incluya restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

[0232] *Composición farmacéutica:* Tal como se usa en la presente, el término “composición farmacéutica” se refiere a un agente activo, formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, un agente activo está presente en una cantidad de dosis unitaria apropiada para la administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente; transdérmicamente; o nasalmente, pulmonar y a otras superficies mucosas.

[0233] *Farmacéuticamente aceptable:* Tal como se usa en la presente, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación riesgo/beneficio correspondiente razonable.

[0234] *Portador farmacéuticamente aceptable:* Tal como se usa en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente o material de encapsulación de disolvente, involucrado en el transporte o transporte del compuesto en cuestión desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de pH; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y

otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

[0235] *Sal farmacéuticamente aceptable:* El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, se refiere a sales de dichos compuestos que son apropiadas para su uso en contextos farmacéuticos, es decir, sales que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et ál.* describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable incluye, de modo no taxativo, sales de adición de ácido no tóxico, que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. En algunas modalidades, sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrate, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado comprende uno o más grupos ácidos, por ejemplo, un oligonucleótido, y una sal farmacéuticamente aceptable es una sal alcalina, de metal alcalinotérreo o de amonio (por ejemplo, una sal de amonio de $N(R)_3$, en donde cada R se define y describe independientemente en la presente descripción). Las sales de metales alcalinotérreos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de calcio. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y sulfonato de arilo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado comprende más de un grupo ácido, por ejemplo, un oligonucleótido puede comprender dos o más grupos ácidos (por ejemplo, en enlaces fosfato naturales y/o enlaces internucleotídicos modificados). En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable, o generalmente una sal, de dicho compuesto

comprende dos o más cationes, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, en una sal farmacéuticamente aceptable (o generalmente, una sal), todo el hidrógeno ionizable (por ejemplo, en una solución acuosa con un pKa no mayor que aproximadamente 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2; en algunas modalidades, no mayor que aproximadamente 7; en algunas modalidades, no mayor que aproximadamente 6; en algunas modalidades, no mayor que aproximadamente 5; en algunas modalidades, no mayor que aproximadamente 4; en algunas modalidades, no mayor que aproximadamente 3) en los grupos ácidos se reemplaza con cationes. En algunas modalidades, cada grupo fosforotioato y fosfato existe independientemente en su forma de sal (por ejemplo, si es sal de sodio, −O−P(O)(SNa)−O − y − O−P(O)(ONa)−O−, respectivamente). En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato y fosfato existe independientemente en su forma de sal (por ejemplo, si es sal de sodio, −O−P(O)(SNa)−O − y − O−P(O)(ONa)−O−, respectivamente). En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio de un oligonucleótido. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio de un oligonucleótido, en donde cada fosfato ácido y grupo fosfato modificado (por ejemplo, fosforotioato, fosfato, etc.), si corresponde, existe como una forma de sal (toda sal de sodio).

[0236] Grupo *protector:* El término “grupo protector”, tal como se usa en la presente, es bien conocido en la técnica e incluye los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora a la presente mediante referencia. También se incluyen aquellos grupos protectores especialmente adaptados para la química de nucleósidos y nucleótidos descritos en *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, editado por Serge L. Beaucage *et al.* 06/2012, la totalidad del Capítulo 2 se incorpora a la presente mediante referencia. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, de modo no taxativo, los descritos en la presente y/o en: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951 y/o WO 2019/075357, o las solicitudes de patente provisionales de EE. UU. 62/825766 y 62/911339, la descripción de los grupos protectores de cada uno de los cuales se incorpora independientemente a la presente mediante referencia.

[0237] *Muestra:* Tal como se usa en la presente, el término “muestra” se refiere típicamente a una alícuota de material obtenido o derivado de una fuente de interés. En algunas modalidades, una fuente de interés es una fuente biológica o ambiental. En algunas modalidades, una fuente de interés puede ser o comprender una célula o un organismo, tal como un microbio, una planta o un animal (por ejemplo, un humano). En algunas modalidades, una fuente de interés es o comprende tejido o fluido biológico. En algunas modalidades, un tejido o fluido biológico puede ser o comprender líquido amniótico, humor acuoso, ascitis, bilis, médula ósea, sangre, leche materna, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quilo, carillón, eyaculado, endolinfa, exudado, heces, ácido gástrico, jugo gástrico, linfa, moco, líquido pericárdico, perilinfa, líquido peritoneal, líquido pleural, pus, reum, saliva, sebo, semen, suero, esmegma, esputo, líquido sinovial, sudor, lágrimas,

orina, secreciones vaginales, humor vítreo, vómito y/o combinaciones o componentes de estos. En algunas modalidades, un fluido biológico puede ser o comprender un fluido intracelular, un fluido extracelular, un fluido intravascular (plasma sanguíneo), un fluido intersticial, un fluido linfático y/o un fluido transcelular. En algunas modalidades, un fluido biológico puede ser o comprender un exudado vegetal. En algunas modalidades, se puede obtener un tejido o muestra biológica, por ejemplo, mediante aspiración, biopsia (por ejemplo, aguja fina o biopsia de tejido), hisopo (por ejemplo, hisopo oral, nasal, cutáneo o vaginal), raspado, cirugía, lavado o lavado (por ejemplo, brocoalvealar, ductal, nasal, ocular, oral, uterino, vaginal u otro lavado o lavado). En algunas modalidades, una muestra biológica es o comprende células obtenidas de un individuo. En algunas modalidades, una muestra es una "muestra primaria" obtenida directamente de una fuente de interés por cualquier medio apropiado. En algunas modalidades, como quedará claro a partir del contexto, el término “muestra” se refiere a una preparación que se obtiene mediante el procesamiento (por ejemplo, mediante la eliminación de uno o más componentes y/o mediante la adición de uno o más agentes a) una muestra primaria. Por ejemplo, filtrar usando una membrana semipermeable. Dicha "muestra procesada" puede comprender, por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas extraídas de una muestra u obtenidas al someter una muestra primaria a una o más técnicas tales como amplificación o transcripción inversa de ácido nucleico, aislamiento y/o purificación de ciertos componentes, *etc.*

[0238] *Sujeto:* Tal como se usa en la presente, el término “sujeto” o “sujeto de prueba” se refiere a cualquier organismo al que se le administra un compuesto proporcionado (por ejemplo, un oligonucleótido proporcionado) o composición de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y humanos; insectos; gusanos; etc.) y plantas. En algunas modalidades, un sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, un sujeto puede padecer y/o ser susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección.

[0239] *Sustancialmente:* Tal como se usa en la presente, el término “sustancialmente” se refiere a la condición cualitativa de exhibir el grado o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Una secuencia de bases que es sustancialmente complementaria a una segunda secuencia no es idéntica a la segunda secuencia, pero es en su mayoría o casi idéntica a la segunda secuencia. Además, un experto en las artes biológicas y/o químicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, si es que alguna vez, llegan a completarse y/o proceden a completarse o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término “sustancialmente” se utiliza en la presente para capturar la posible falta de integridad inherente a muchos fenómenos biológicos y/o químicos.

[0240] *Azúcar:* El término "azúcar" hace referencia a un monosacárido o polisacárido en forma cerrada y/o abierta. En algunas modalidades, los azúcares son monosacáridos. En algunas modalidades, los azúcares son polisacáridos. Los azúcares incluyen, de modo no taxativo, restos de ribosa, desoxirribosa, pentofuranosa, pentopiranosa y hexopiranosa. Tal como se usa en la presente, el

término "azúcar" también abarca análogos estructurales utilizados en lugar de moléculas de azúcar convencionales, tales como glicol, cuyo polímero forma la estructura principal del análogo de ácido nucleico, ácido nucleico de glicol ("GNA"), etc. Tal como se usa en la presente, el término "azúcar" también abarca análogos estructurales utilizados en lugar de nucleótidos naturales o de origen natural, tales como azúcares modificados y azúcares de nucleótidos. En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar de ARN o ADN (ribosa o desoxirribosa). En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar de ribosa o desoxirribosa modificado, por ejemplo, modificado en 2', modificado en 5', etc. Tal como se describe en la presente, en algunas modalidades, cuando se usan en oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos, los azúcares modificados pueden proporcionar una o más propiedades, actividades, etc. deseadas. En algunas modalidades, un azúcar es ribosa o desoxirribosa opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un "azúcar" se refiere a una unidad de azúcar en un oligonucleótido o un ácido nucleico.

[0241] *Susceptible a*: Una persona que es "susceptible a" una enfermedad, trastorno y/o afección es aquella que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección que un miembro del público en general. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección está predispuesto a tener esa enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección puede no haber sido diagnosticado con la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección puede presentar síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección puede no exhibir síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección desarrollará la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, un individuo que es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección no desarrollará la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0242] *Agente terapeutico:* Tal como se usa en la presente, el término "agente terapéutico" en general se refiere a cualquier agente que provoca un efecto deseado (por ejemplo, un efecto biológico, clínico o farmacológico deseado) cuando se administra a un sujeto. En algunas modalidades, un agente se considera un agente terapéutico si demuestra un efecto estadísticamente significativo en una población apropiada. En algunas modalidades, una población apropiada es una población de sujetos que padecen y/o son susceptibles a una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, una población apropiada es una población de organismos modelo. En algunas modalidades, una población apropiada puede definirse por uno o más criterios tales como grupo de edad, género, antecedentes genéticos, afecciones clínicas preexistentes, exposición previa a la terapia. En algunas modalidades, un agente terapéutico es una sustancia que alivia, mejora, alivia, inhibe, previene, retrasa la aparición, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección en un sujeto cuando se administra al sujeto en una cantidad eficaz. En algunas modalidades, un "agente terapéutico" es un agente

que ha sido o se requiere que sea aprobado por una agencia gubernamental antes de que pueda comercializarse para la administración a humanos. En algunas modalidades, un "agente terapéutico" es un agente para el cual se requiere una receta médica para la administración a humanos. En algunas modalidades, un agente terapéutico es un compuesto proporcionado, por ejemplo, un oligonucleótido proporcionado.

[0243] *Cantidad terapéuticamente eficaz:* Tal como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de una sustancia (por ejemplo, un agente terapéutico, composición y/o formulación) que provoca una respuesta biológica deseada cuando se administra como parte de un régimen terapéutico. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de la enfermedad, trastorno y/o afección. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad eficaz de una sustancia puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la sustancia que se administrará, la célula o tejido diana, etc. Por ejemplo, la cantidad eficaz de compuesto en una formulación para tratar una enfermedad, trastorno y/o afección es la cantidad que alivia, mejora, alivia, inhibe, previene, retrasa la aparición, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz se administra en una sola dosis; en algunas modalidades, se requieren múltiples dosis unitarias para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0244] *Tratar:* Tal como se usa en la presente, el término "tratar", "tratamiento" o "tratando" se refiere a cualquier método utilizado para aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presente signos de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que exhibe solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección, por ejemplo, con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o afección.

[0245] *Insaturado:* El término "insaturado", tal como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0246] *De tipo salvaje:* Tal como se usa en la presente, el término “tipo salvaje” tiene su significado entendido en la técnica que se refiere a una entidad que tiene una estructura y/o actividad como se encuentra en la naturaleza en un estado o contexto “normal” (en contraste con mutante, enfermo, alterado, etc.). Los expertos en la técnica apreciarán que los genes y polipéptidos de tipo salvaje a menudo existen en múltiples formas diferentes (por ejemplo, alelos).

[0247] Como apreciarán los expertos en la técnica, los métodos y composiciones descritos en la presente memoria relacionados con los compuestos proporcionados (por ejemplo, oligonucleótidos cd) generalmente también se aplican a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Descripción de determinadas modalidades

[0248] Los oligonucleótidos de cadena doble son herramientas útiles para una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE (por ejemplo, NCBI Gene ID: 345275 para INHBE humana y secuencias relacionadas de otros organismos) son útiles en aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico e investigación, incluido el tratamiento de una variedad de afecciones, trastornos y enfermedades asociadas a INHBE, que incluyen, entre otros, trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión. El uso de ácidos nucleicos de origen natural (por ejemplo, ADN o ARN no modificado) está limitado, por ejemplo, por su susceptibilidad a endo y exo-nucleasas. Como tal, se han desarrollado varias contrapartes sintéticas para eludir estas deficiencias y/o para mejorar aún más varias propiedades y actividades. Estos incluyen oligonucleótidos sintéticos que contienen modificaciones químicas, por ejemplo, modificaciones de bases, modificaciones de azúcar, modificaciones de la estructura, etc., que, entre otras cosas, hacen que estas moléculas sean menos susceptibles a la degradación y mejoran otras propiedades y/o actividades. Desde un punto de vista estructural, las modificaciones a los enlaces internucleotídicos pueden introducir quiralidad y/o alterar la carga, y ciertas propiedades pueden verse afectadas por las configuraciones de los átomos de fósforo de enlace de los oligonucleótidos. Por ejemplo, la afinidad de unión, la unión específica de secuencia al ARN complementario, la estabilidad contra las nucleasas, la escisión de los ácidos nucleicos diana, la administración, la farmacocinética, etc., pueden verse afectadas, entre otras cosas, por la quiralidad y/o la carga de los átomos de enlace de la estructura principal.

[0249] En determinadas modalidades, un agente de ARNicd capaz de dirigir la interferencia de ARN específica de INHBE (subunidad βE de inhibina) para inducir lipólisis mientras se preserva la masa muscular, el agente de ARNicd comprende una cadena guía y una cadena pasajera, en donde:

[0250] la cadena guía es complementaria o sustancialmente complementaria a una secuencia de ARN diana de INHBE;

[0251] la cadena guía comprende:

[0252] un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración *S*p entre el nucleótido +3 con respecto al nucleótido del extremo 5’ y el nucleótido inmediatamente posterior (+4);

[0253] un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración *R*p entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11);

[0254] enlaces internucleotídicos de fosforotioato en configuración *S*p entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2); y/o

[0255] enlaces internucleotídicos de fosforotioato en *R*p, *S*p o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0256] c) la cadena guía comprende, además, una modificación de fosfato 5';

[0257] d) la cadena pasajera comprende uno o más enlaces internucleotídicos quirales en configuración *R*p o *S*p; y

[0258] e) la cadena guía y la cadena pasajera tienen cada una independientemente una longitud de 15-49 nucleótidos.

[0259] En modalidades alternativas, un oligonucleótido cd, por ejemplo, un agente de ARNicd, dirigido a INHBE comprende uno o más de:

[0260] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3';

[0261] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3';

[0262] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5';

[0263] (4) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0264] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0265] (6) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5';

[0266] (7) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5';

[0267] en donde el oligonucleótido cd comprende además uno o más de:

[0268] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0269] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0270] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

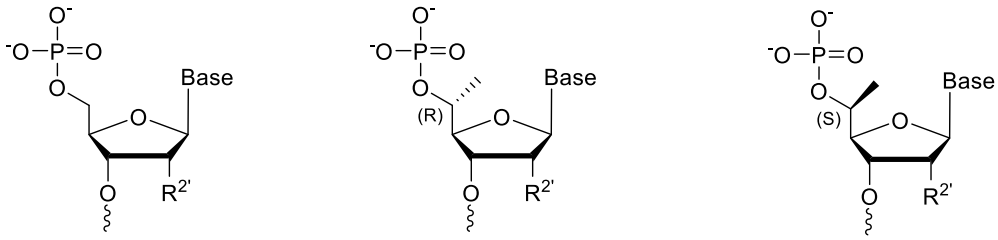
[0271] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0272] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0273] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0274] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd dirigido a INHBE comprende: (1) un centro quiral de fosforotioato en configuración Rp o Sp; (2) un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio donde el nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio comprende una modificación 2', por ejemplo, un 2' F; y (3) una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5' que se selecciona de:

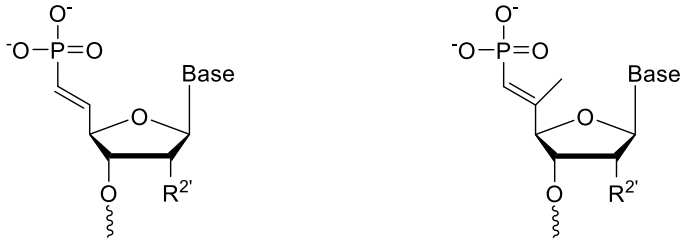
[0275] Modificaciones de PO 5', tales como, de modo no taxativo:



[0276]

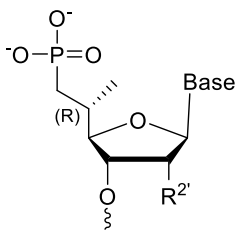
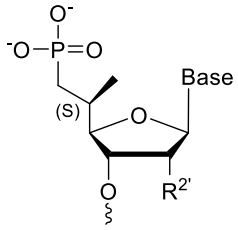
;

[0277] Modificaciones de VP 5', tales como, de modo no taxativo:

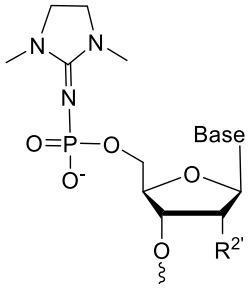
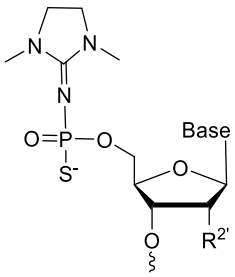
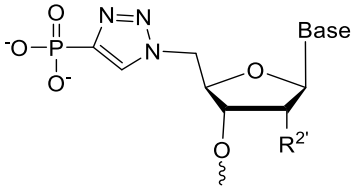


[0278] ;

[0279] Modificaciones de MeP 5', tales como, de modo no taxativo:

[0280]   ;

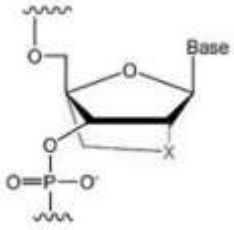
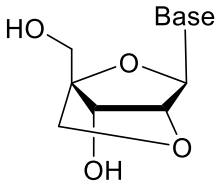
[0281] Modificaciones de 5’ PN y 5’ triazol-P, tales como, de modo no taxativo:

[0282]  ,  y  ;

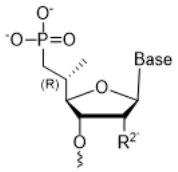
[0283]

[0284] en donde la Base se selecciona de A, C, G, T, U, nucleobases abásicas y modificadas;

[0285] $R^{2'}$ se selecciona de H, OH, O-alquilo, F, MOE, puentes de ácido nucleico bloqueado (LNA) y puentes de ácido nucleico puenteado (BNA) al 4’ C, tales como, de modo no taxativo:

[0286]  , y  . En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio. En determinadas modalidades, la cadena guía comprende un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2), y un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Rp entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

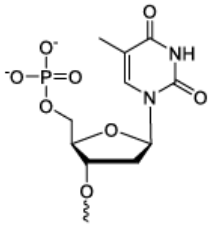
[0287] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’ que se selecciona de, pero no se limita a, modificaciones de MeP 5’ y modificaciones de triazol-P 5’. En determinadas

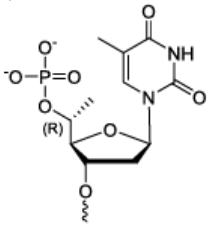


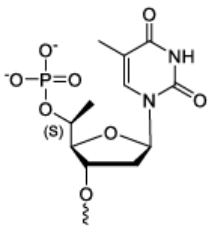
modalidades, la cadena guía comprende la modificación MeP 5’ , un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2), y un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Rp entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

[0288] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd dirigido a INHBE comprende: (1) un centro quiral de fosforotioato en configuración Rp o Sp; (2) un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio donde el nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio comprende una modificación 2', por ejemplo, un 2’ F; y (3) una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’ que se selecciona de:

[0289] Nucleótidos PO 5’, tales como, de modo no taxativo:



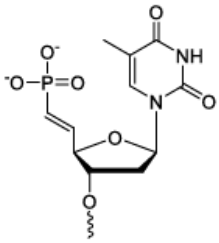


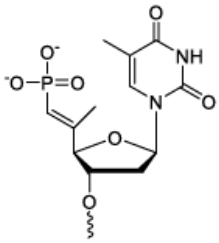


[0290]

;

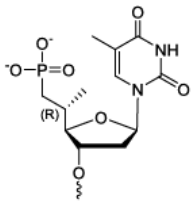
[0291] Nucleótidos VP 5’, tales como, de modo no taxativo:

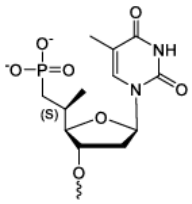




[0292] ;

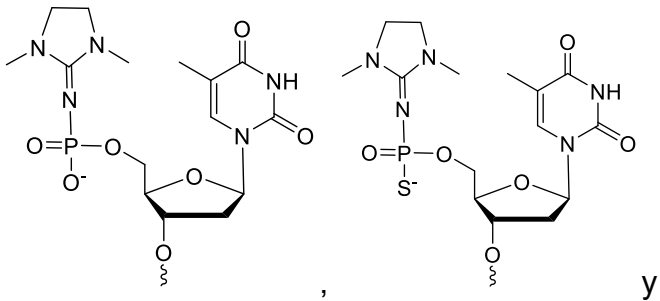
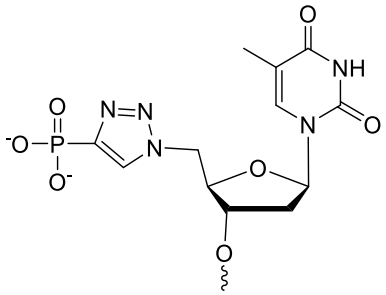
[0293] Nucleótidos MeP 5’, tales como, de modo no taxativo:



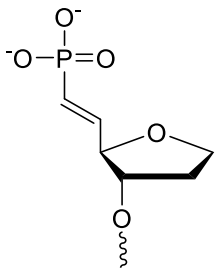
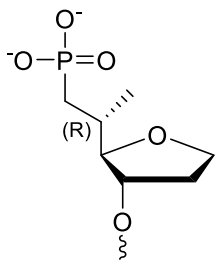


[0294] ;

[0295] Nucleótidos de 5’ PN y 5’ triazol-P, tales como, de modo no taxativo:

[0296]  , y  ;

[0297] Nucleótidos VP abásicos 5’ y MeP abásicos 5’, tales como, de modo no taxativo:

[0298]  y  . En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0299] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd dirigido a INHBE comprende uno o más de:

[0300] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3’;

[0301] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3’;

[0302] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5’;

[0303] (4) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0304] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0305] (6) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5’;

[0306] (7) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’;

[0307] en donde el oligonucleótido cd comprende además uno o más de:

[0308] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0309] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0310] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0311] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera;

[0312] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0313] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con

carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0314] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende enlaces internucleotídicos de origen no natural, por ejemplo, enlaces internucleotídicos neutros, que se pueden usar, en determinadas modalidades, para unir una o más moléculas a los oligonucleótidos de cadena doble descritos en la presente. En determinadas modalidades, dichas moléculas unidas pueden facilitar el direccionamiento y/o la administración del oligonucleótido de cadena doble. Por ejemplo, de modo no taxativo, dichas moléculas unidas incluyen moléculas lipófilas. En determinadas modalidades, la molécula unida es una molécula que comprende uno o más restos de GalNac. En determinadas modalidades, la molécula unida es un receptor. En determinadas modalidades, la molécula unida es un ligando de receptor.

[0315] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías (por ejemplo, compuestos, métodos, etc.) para mejorar la estabilidad de los oligonucleótidos mientras se mantiene o aumenta la actividad, que incluyen composiciones de oligonucleótidos de estabilidad mejorada.

[0316] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías para incorporar diversos restos químicos adicionales en oligonucleótidos cf. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona, por ejemplo, reactivos y métodos para introducir restos químicos adicionales a través de nucleobases (por ejemplo, mediante enlace covalente, opcionalmente a través de un enlazador, a un sitio en una nucleobase).

[0317] En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías, por ejemplo, composiciones de oligonucleótidos cd y métodos de estas, que logran la supresión específica de alelo, en donde las transcripciones de un alelo de un gen diana particular se inactivan selectivamente con respecto a al menos otro alelo del mismo gen.

[0318] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona elementos estructurales, tecnologías y/o características que se pueden incorporar en oligonucleótidos cd y pueden impartir o ajustar una o más propiedades de estos (por ejemplo, con respecto a un oligonucleótido cd que carece de la tecnología o característica relevante). En determinadas modalidades, la presente descripción documenta que una o más tecnologías y/o características proporcionadas se pueden incorporar de manera útil en oligonucleótidos cd de diversas secuencias.

[0319] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que determinados elementos estructurales, tecnologías y/o características proporcionados son particularmente útiles para oligonucleótidos cd que participan y/o dirigen mecanismos de ARNi (por ejemplo, agentes de ARNi). Sin embargo, independientemente, las enseñanzas de la presente descripción no se limitan a oligonucleótidos cd que participan u operan a través de cualquier mecanismo particular.

[0320] En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a cualquier oligonucleótido cd, útil para cualquier propósito, que funciona a través de

cualquier mecanismo, y que comprende cualquier secuencia, estructura o formato (o parte de este) descrito en la presente.

[0321] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3'; y uno o más de:

[0322] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3';

[0323] (2) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5';

[0324] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0325] (4) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0326] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5'; (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3';

[0327] (6) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5', por ejemplo, modificación de fosfato 5', por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5'.

[0328] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3'; y uno o más de:

[0329] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3';

[0330] (2) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5';

[0331] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de

extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0332] (4) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0333] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5’;

[0334] (6) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’.

[0335] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0336] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3’;

[0337] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3’;

[0338] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3’, (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0339] (4) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0340] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5’;

[0341] (6) una cadena guía que comprende una modificación de extremo 5’, por ejemplo, modificación de fosfato 5’, por ejemplo, modificación de fosfato de triazol 5’;

[0342] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En

determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0343] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y uno o más de:

[0344] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3’;

[0345] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3’;

[0346] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5’;

[0347] (4) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto a los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), donde los centros quirales de fosforotioato de la estructura anterior están en configuración Rp o Sp;

[0348] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5’, y

[0349] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0350] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp anterior a los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0351] (1) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Sp bentre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3';

[0352] (2) una cadena guía que comprende un enlace internucleotídico con carga no negativa en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3';

[0353] (3) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido (N-2) inmediatamente anterior, es decir, en la dirección 5';

[0354] (4) una cadena guía que comprende centros quirales de fosforotioato de estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior, es decir, en la dirección 3', (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

[0355] (5) una cadena guía que comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido N-2 y el nucleótido inmediatamente anterior (N-3), es decir, en la dirección 5'; y

[0356] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0357] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa de Sp que se producen entre el nucleótido +3 y el nucleótido inmediatamente posterior (+4), es decir, en la dirección 3', y uno o más de:

[0358] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace

entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0359] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0360] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0361] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0362] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera.

[0363] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa de Rp que se producen entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11), es decir, en la dirección 3’, y uno o más de:

[0364] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0365] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0366] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0367] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0368] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera.

[0369] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se

producen entre los nucleótidos segundo (+2) y tercero (+3), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y el enlace internucleotídico al penúltimo nucleótido de 3' (N-1), y uno o más de:

[0370] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5' y/o anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3';

[0371] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0372] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0373] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0374] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0375] donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende 0-n Rp, Sp o enlaces internucleotídicos con carga no negativa estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0376] En algunas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0377] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5' y 3' ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al enlace

entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0378] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0379] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0380] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0381] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0382] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0383] En algunas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y uno o más de:

[0384] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0385] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto

al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0386] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0387] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0388] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0389] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio. En determinadas modalidades descritas en la presente, los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal están en configuraciones Rp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3). En determinadas modalidades descritas en la presente, los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal están en configuraciones Sp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3). En determinadas modalidades, los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuraciones Rp y Sp, respectivamente, entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3). En determinadas modalidades descritas en la presente, los centros quirales de fosforotioato de la estructura principal están en configuraciones Sp, Rp, respectivamente, entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

[0390] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp anterior a los centros quirales de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y uno o más de:

[0391] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0392] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’;

[0393] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5’, de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5’;

[0394] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0395] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0396] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0397] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura principal en configuración Rp o Sp entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido (+2) y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), así como entre uno o ambos de: (a) el nucleótido (+3) y el nucleótido (+4); y (b) el nucleótido (+5) y el nucleótido (+6), y uno o más de:

[0398] (1) una cadena guía donde uno o ambos de los dinucleótidos de extremo 5’ y 3’ ***no*** están unidos por enlaces internucleotídicos con carga no negativa, es decir, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa posterior, es decir, en la dirección 3’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 5’ y/o anterior, es decir, en la dirección 5’, con respecto al enlace entre el dinucleótido de extremo 3’;

[0399] (2) una cadena guía donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3';

[0400] (3) una cadena guía donde se produce un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4), con respecto al nucleótido de extremo 5', de la cadena guía y/o entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11), con respecto al nucleótido de extremo 5';

[0401] (4) una cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios anterior, es decir, en la dirección 5', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera; y

[0402] (5) Cadena pasajera donde se produce uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios posterior, es decir, en la dirección 3', con respecto al nucleótido central de la cadena pasajera, y

[0403] en donde el oligonucleótido cd comprende además una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0404] En algunas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3', una modificación de 2', por ejemplo, una modificación de 2' F, del nucleótido de 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

[0405] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), una modificación 2', por ejemplo, una modificación 2' F, del nucleótido 3' de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

[0406] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5’ (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía o pasajera es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0407] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Rp o Sp anterior de los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3’ y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), una modificación 2’, por ejemplo, una modificación 2’ F, del nucleótido 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0408] En determinadas modalidades, la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5’ de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3’ (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3’, una modificación de 2’, por ejemplo, una modificación de 2’ F, del nucleótido de 3’ de un par de nucleótidos unido por un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorio, y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios incorporados

en la cadena guía es un enlace internucleotídico con carga no negativa Rp. En determinadas modalidades, el uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios es un enlace internucleotídico con carga no negativa Sp. En determinadas modalidades, el uno o más Rp, Sp o enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio es un enlace internucleotídico con carga no negativa estereoaleatorio.

[0409] En determinadas modalidades, los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido comprenden o consisten en 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 1-40, 1-50 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos de ARNicd en donde los oligonucleótidos de ARNicd comprenden al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos de ARNicd en donde los oligonucleótidos de ARNicd son estereoaleatorios o no controlados quiralmente. En determinadas modalidades, en un oligonucleótido de ARNicd, al menos un enlace internucleotídico es estereoaleatorio y al menos un enlace internucleotídico se controla quiralmente.

[0410] En determinadas modalidades, los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido comprenden o consisten en uno o más enlaces internucleotídicos con carga neutra.

INHBE

[0411] En algunas modalidades, INHBE se refiere a un gen o un producto génico de este (que incluye, de modo no taxativo, un ácido nucleico, que incluye, de modo no taxativo, un ADN o ARN, un transcrito, una proteína codificada por este; puede ser de cualquier forma de INHBE, por ejemplo, alelos de tipo ancho o mutantes) de cualquier especie. En algunas modalidades, se refiere al gen y al producto de este en humanos. En algunas modalidades, se refiere al gen y al producto de este en un primate no humano. Varias secuencias de INHBE, que incluyen variantes de estas, de humano, ratón, rata, mono, etc., están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. En algunas modalidades, INHBE es un INHBE humano o de ratón, que es de tipo salvaje o mutante. Se ha informado que INHBE puede tener una serie de funciones. También se han informado diversas tecnologías, por ejemplo, ensayos, células, modelos animales, etc., y se pueden utilizar para la caracterización y/o evaluación de las tecnologías proporcionadas (por ejemplo, oligonucleótidos, composiciones, métodos, etc.) de acuerdo con la presente descripción.

[0412] En algunas modalidades, un gen INHBE, transcrito (por ejemplo, ARNm antes o después del empalme), o variante de proteína o isoforma comprende una mutación. En algunas modalidades, un gen, transcrito o proteína de INHBE es o un producto de transcripción o traducción de una variante o isoforma de corte y empalme alternativo.

Condiciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE

[0413] Se informa que diversas afecciones, trastornos o enfermedades están asociadas con INHBE. En general, una enfermedad, trastorno o afección se asocia con INHBE si la presencia, nivel, actividad y/o forma de INHBE y/o productos (por

ejemplo, transcritos, proteínas codificadas, etc.) de este se correlaciona con la incidencia y/o susceptibilidad a la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, en una población relevante). En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad asociada con INHBE se puede tratar y/o prevenir al reducir la expresión, el nivel y/o la actividad de las transcripciones y/o proteínas de INHBE.

[0414] Se informan diversas afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE es síndromes metabólicos tales como enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2 y tipo 1, enfermedades renales y obesidad. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE es diabetes tipo 2. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE es obesidad.

[0415] Entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar o prevenir una afección, trastorno o enfermedad asociada con INHBE, que incluye, entre otros, trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere al uso de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición de este en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección asociada a INHBE, que incluye, entre otros, trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión.

[0416] En algunas modalidades, el tratamiento o la prevención con las tecnologías proporcionadas reduce la tasa de producción de INHBE y reduce o detiene o revierte la acumulación de INHBE. En algunas modalidades, el tratamiento o la prevención con las tecnologías proporcionadas aumenta la tasa de pérdida de peso o permite el control del peso corporal.

[0417] Como aprecian los expertos en la técnica, los mecanismos, genotipos, síntomas, biomarcadores, etc. de dichas afecciones, trastornos o enfermedades se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción para caracterizar/evaluar las tecnologías proporcionadas.

Oligonucleótidos de cadena doble

[0418] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona oligonucleótidos cd de diversos diseños, que pueden comprender diversas nucleobases y patrones de estas, azúcares y patrones de estos, enlaces internucleotídicos y patrones de estos, y/o restos químicos y patrones adicionales de estos como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen de INHBE y/o uno o más de sus productos (por ejemplo, transcritos, ARNm, proteínas, etc.). En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen de INHBE y/o uno o más de sus productos en una célula de un sujeto o paciente. En algunas modalidades, una célula normalmente expresa INHBE o produce proteína INHBE. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana

de INHBE o un producto génico y tienen una secuencia de bases que consiste en, comprende o comprende una porción (por ejemplo, un intervalo de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más bases contiguas) de la secuencia de bases de un oligonucleótido cd dirigido a INHBE descrito en la presente, en donde cada T puede sustituirse independientemente con U y viceversa, y el oligonucleótido cd comprende al menos una modificación no natural de una base, azúcar y/o enlace internucleotídico.

[0419] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana, por ejemplo, un gen diana de INHBE o un producto de este. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana de INHBE o un producto de este a través de la inactivación mediada por RNasa H. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana de INHBE o un producto de este al bloquear estéricamente la traducción después de la unión a un ARNm del gen diana de INHBE y/o al alterar o interferir con el corte y empalme del ARNm. Sin embargo, independientemente, la presente descripción no se limita a ningún mecanismo particular. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos, composiciones, métodos, etc., capaces de operar a través de la interferencia de ARN de cadena doble.

[0420] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en el nivel de proteínas INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en el nivel de proteínas INHBE.

[0421] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de INHBE a través de un mecanismo que implica la degradación del ARNm.

[0422] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de más de un alelo de INHBE.

[0423] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada a INHBE, en donde se expresa INHBE, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de INHBE. En algunas modalidades, pueden existir múltiples formas, por ejemplo, alelos, de INHBE, y las tecnologías proporcionadas pueden reducir la expresión, el nivel y/o la actividad de dos o más o todas las formas y productos de estas.

[0424] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada a INHBE, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéutica de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de INHBE.

[0425] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es capaz de mediar una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de INHBE a través de un mecanismo que implica la modulación del corte y empalme, por ejemplo, omisión de exones.

[0426] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende un elemento estructural o una porción de este descrito en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases (o una parte de esta) descrita en la presente, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa, una modificación química o un patrón de modificaciones químicas (o una parte de esta), y/o un formato o una parte de este descrito en la presente. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene una secuencia de bases que comprende la secuencia de bases (o una porción de esta) en donde cada T se puede sustituir independientemente con U, patrón de modificaciones químicas (o una porción de este) y/o un formato de un oligonucleótido descrito en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1, o descrito de otro modo en la presente. En algunas modalidades, dichos oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, reducen la expresión, nivel y/o actividad de un gen, por ejemplo, un gen de INHBE o un producto génico de este.

[0427] Entre otras cosas, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden hibridarse con sus ácidos nucleicos diana (por ejemplo, pre-ARNm, ARNm maduro, etc.). Por ejemplo, en algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE puede hibridarse con un ácido nucleico de INHBE derivado de una cadena de ADN (cualquiera de las cadenas del gen INHBE). En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se puede hibridar con un transcrito de INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE puede hibridarse con un ácido nucleico de INHBE en cualquier etapa del procesamiento de ARN, que incluye, de modo no taxativo, un pre-ARNm o un ARNm maduro. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE puede hibridarse con cualquier elemento de un ácido nucleico de INHBE o su complemento, que incluye, de modo no taxativo: una región promotora, una región potenciadora, una región de parada transcripcional, una señal de inicio de la traducción, una señal de parada de la traducción, una región codificante, una región no codificante, un exón, un intrón, una unión intrón/exón o exón/intrón, la UTR 5' o la UTR 3'. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden hibridarse con sus dianas con no más de 2 emparejamientos erróneos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE pueden hibridarse con sus dianas con no más de un desapareamiento. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden hibridarse con sus dianas sin emparejamientos erróneos (por ejemplo, cuando todo el emparejamiento de bases C-G y/o A-T/U).

[0428] En algunas modalidades, un oligonucleótido puede hibridarse con dos o más variantes de transcritos. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE puede hibridarse con dos o más o todas las variantes de los transcritos de INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige

a INHBE puede hibridarse con dos o más o todas las variantes de transcritos de INHBE derivados de la cadena sentido.

[0429] En algunas modalidades, una diana de INHBE de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es un ARN de INHBE que no es un ARNm.

[0430] En algunas modalidades, los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, contienen niveles aumentados de uno o más isótopos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, están marcados, por ejemplo, por uno o más isótopos de uno o más elementos, por ejemplo, hidrógeno, carbono, nitrógeno, etc. En algunas modalidades, los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, en composiciones proporcionadas, por ejemplo, oligonucleótidos de una pluralidad de una composición, comprenden modificaciones de bases, modificaciones de azúcar y/o modificaciones de enlaces internucleotídicos, en donde los oligonucleótidos contienen un nivel enriquecido de deuterio. En algunas modalidades, los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, se marcan con deuterio (reemplazando -^{1}H con -^{2}H) en una o más posiciones. En algunas modalidades, uno o más ^{1}H de una cadena de oligonucleótido o cualquier resto conjugado con la cadena de oligonucleótido (por ejemplo, un resto de direccionamiento, etc.) se sustituye con ^{2}H. Dichos oligonucleótidos se pueden utilizar en composiciones y métodos descritos en la presente.

[0431] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de oligonucleótidos que:

[0432] 1) tienen una secuencia base común complementaria a una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana de INHBE) en un transcrito; y

[0433] 2) comprenden uno o más restos de azúcar modificados y/o enlaces internucleotídicos modificados.

[0434] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE que tienen una secuencia de bases común pueden tener el mismo patrón de modificaciones de nucleósidos, por ejemplo, modificaciones de azúcar, modificaciones de bases, etc. En algunas modalidades, un patrón de modificaciones de nucleósidos puede representarse por una combinación de ubicaciones y modificaciones. En algunas modalidades, un patrón de enlaces de la estructura comprende ubicaciones y tipos (por ejemplo, fosfato, fosforotioato, fosforotioato sustituido, etc.) de cada enlace internucleotídico.

[0435] En algunas modalidades, los oligonucleótidos de una pluralidad, por ejemplo, en composiciones proporcionadas, son del mismo tipo de oligonucleótido. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de azúcar. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de bases. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido tienen la misma constitución. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido son idénticos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de una

pluralidad son idénticos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de una pluralidad comparten la misma constitución.

[0436] En algunas modalidades, como se ejemplifica en la presente, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE están controlados quiralmente, que comprenden uno o más enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE son estereoquímicamente puros. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE están sustancialmente separados de otros estereoisómeros.

[0437] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden una o más nucleobases modificadas, uno o más azúcares modificados y/o uno o más enlaces internucleotídicos modificados.

[0438] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden uno o más azúcares modificados. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de la presente descripción comprenden una o más nucleobases modificadas. Se pueden introducir diversas modificaciones en un azúcar y/o nucleobase de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, una modificación es una modificación descrita en US 9006198. En algunas modalidades, una modificación es una modificación descrita en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612 y/o WO 2020/191252, las modificaciones de enlace de azúcar, base e internucleotídico de cada una de las cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia.

[0439] Tal como se usa en la presente descripción, en algunas modalidades, "uno o más" es 1-200, 1-150, 1-100, 1-90, 1-80, 1-70, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, "uno o más" es uno. En algunas modalidades, "uno o más" es dos. En algunas modalidades, "uno o más" es tres. En algunas modalidades, "uno o más" es cuatro. En algunas modalidades, "uno o más" es cinco. En algunas modalidades, "uno o más" es seis. En algunas modalidades, "uno o más" es siete. En algunas modalidades, "uno o más" es ocho. En algunas modalidades, "uno o más" es nueve. En algunas modalidades, "uno o más" es diez. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos uno. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos dos. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos tres. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos cuatro. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos cinco. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos seis. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos siete. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos ocho. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos nueve. En algunas modalidades, "uno o más" es al menos diez.

[0440] Tal como se usa en la presente descripción, en algunas modalidades, "al menos uno" es 1-200, 1-150, 1-100, 1-90, 1-80, 1-70, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, "al menos uno" es uno. En algunas modalidades, "al

menos uno" es dos. En algunas modalidades, "al menos uno" es tres. En algunas modalidades, "al menos uno" es cuatro. En algunas modalidades, "al menos uno" es cinco. En algunas modalidades, "al menos uno" es seis. En algunas modalidades, "al menos uno" es siete. En algunas modalidades, "al menos uno" es ocho. En algunas modalidades, "al menos uno" es nueve. En algunas modalidades, "al menos uno" es diez.

[0441] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es o comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE descrito en la Tabla 1.

[0442] Como se demuestra en la presente descripción, en algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) se caracteriza porque, cuando se pone en contacto con el transcrito en un sistema de inactivación, se logra la inactivación de su diana (por ejemplo, un transcrito de INHBE para un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE).

[0443] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd se proporcionan como formas de sal. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd se proporcionan como sales que comprenden enlaces internucleotídicos cargados negativamente (por ejemplo, enlaces internucleotídicos de fosforotioato, enlaces fosfato naturales, etc.) que existen como sus formas de sal. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd se proporcionan como sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd se proporcionan como sales metálicas. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se proporcionan como sales de sodio. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd se proporcionan como sales metálicas, por ejemplo, sales de sodio, en donde cada enlace internucleotídico cargado negativamente está independientemente en una forma de sal (por ejemplo, para sales de sodio, −O−P(O)(SNa)−O− para un enlace internucleotídico de fosforotioato, −O−P(O)(ONa)−O− para un enlace fosfato natural, etc.).

Secuencias de bases de oligonucleótidos de cadena doble

[0444] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases descrita en la presente o una porción (por ejemplo, un intervalo de 5-50, 5-40, 5-30, 5-20 o 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30 o al menos 10, al menos 15, nucleobases contiguas) de este con 0-5 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5) desajustes, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases descrita en la presente, o una porción de esta, en donde una porción es un tramo de al menos 10 nucleobases contiguas, o un tramo de al menos 15 nucleobases contiguas con 1-5 desapareamientos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE comprenden una secuencia de bases descrita en la presente, o una porción de esta, en donde una porción es un tramo de al menos 10 nucleobases contiguas, o un tramo de al menos 10 nucleobases contiguas con 1-5 desapareamientos, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, las secuencias de bases de oligonucleótidos comprenden o consisten en 10-50 (por ejemplo, aproximadamente o al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45; en algunas modalidades, al menos 15; en algunas

modalidades, al menos 16; en algunas modalidades, al menos 17; en algunas modalidades, al menos 18; en algunas modalidades, al menos 19; en algunas modalidades, al menos 20; en algunas modalidades, al menos 21; en algunas modalidades, al menos 22; en algunas modalidades, al menos 23; en algunas modalidades, al menos 24; en algunas modalidades, al menos 25) bases contiguas de una secuencia de bases que es idéntica o complementaria a una secuencia de bases de un gen INHBE o una transcripción (por ejemplo, ARNm) de esta (por ejemplo, en un intrón).

[0445] Las secuencias de bases de oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, como aprecian los expertos en la técnica, típicamente tienen suficiente longitud y complementariedad con sus dianas, por ejemplo, transcripciones de ARN (por ejemplo, pre-ARNm, ARNm maduro, etc.) para mediar la inactivación específica de la diana. En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene una longitud e identidad suficientes con una diana de transcrito de INHBE para mediar la inactivación específica de la diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es complementario a una porción de un transcrito de INHBE (una secuencia diana de transcrito de INHBE). En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene 90% o más de identidad con la secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la Tabla 1, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene 95% o más de identidad con la secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la Tabla 1, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende un intervalo continuo de 15 o más bases de un oligonucleótido descrito en la Tabla 1, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa, excepto que una o más bases dentro del intervalo son abásicas (por ejemplo, una nucleobase está ausente de un nucleótido). En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd dirigido a INHBE comprende un tramo continuo de 19 o más bases de un oligonucleótido cd dirigido a INHBE descrito en la presente, excepto que una o más bases dentro del tramo son abásicas (por ejemplo, una nucleobase está ausente de un nucleótido). En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende un tramo continuo de 19 o más bases de un oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede sustituir independientemente con U y viceversa, excepto por una diferencia en las 1 o 2 bases en el extremo 5’ y/o el extremo 3’ de las secuencias de bases.

[0446] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que comprende la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0447] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que comprende al menos 15 bases contiguas de la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en

la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0448] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que es al menos 90% idéntica a la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0449] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que es al menos 95% idéntica a la secuencia de bases de cualquier oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0450] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se selecciona de la Tabla 1.

[0451] En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es complementaria a la de un transcrito de INHBE o una porción de este.

[0452] En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es complementaria a una porción de una secuencia de ácido nucleico de INHBE, por ejemplo, una secuencia génica de INHBE, un transcrito de INHBE, una secuencia de ARNm de INHBE, etc. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es idéntico a una porción de una secuencia de ácido nucleico de INHBE, por ejemplo, una secuencia génica de INHBE, un transcrito de INHBE, una secuencia de ARNm de INHBE, etc. En algunas modalidades, la secuencia base de dicha porción es característica de INHBE en que ninguna otra secuencia genómica o de transcripción en un sistema contiene la misma secuencia que la porción. En algunas modalidades, ninguna otra secuencia genómica o de transcripción en un sistema contiene una secuencia que difiere de dicha porción en no más de 1 nucleobase. En algunas modalidades, ninguna otra secuencia genómica o de transcripción en un sistema contiene una secuencia que difiere de dicha porción en no más de 2 nucleobases. En algunas modalidades, una porción de un gen que es complementaria a un oligonucleótido se denomina secuencia diana del oligonucleótido. En algunas modalidades, un sistema es o comprende una célula, muestra, tejido, órgano o una especie. Por ejemplo, para los oligonucleótidos dirigidos a INHBE humano, una especie relevante en muchas modalidades es humana. En algunas modalidades, un sistema puede ser o comprender múltiples especies, por ejemplo, cuando se caracterizan y/o evalúan actividades y/o propiedades entre especies. En algunas modalidades, dicha porción se encuentra en un exón. En algunas modalidades, dicha porción se encuentra en un intrón. En algunas modalidades, dicha porción se extiende por un intrón y un exón. En algunas modalidades, dicha porción abarca dos exones. En algunas modalidades, dicha porción se encuentra en una región 5'-UTR. En algunas modalidades, dicha porción se encuentra en una región 3'-UTR.

[0453] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se dirige a dos o más o todos los alelos (si existen múltiples alelos en un sistema relevante) de INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido reduce las expresiones, niveles y/o actividades de INHBE de tipo salvaje e INHBE mutante, y/o transcripciones y/o productos de estos.

[0454] En algunas modalidades, las secuencias de bases de los oligonucleótidos proporcionados son completamente complementarias a las secuencias diana de INHBE tanto de primate humano como no humano (PNH). En algunas modalidades, dichas secuencias pueden ser particularmente útiles, ya que se pueden evaluar fácilmente en primates humanos y no humanos.

[0455] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases o porción de esta descrita en las Tablas, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa, y/o una modificación de enlace de azúcar, nucleobase y/o internucleotídico y/o un patrón de esta descrito en la Tabla 1, y/o un resto químico adicional (además de una cadena de oligonucleótido, por ejemplo, un resto diana, un resto lipídico, un resto de carbohidrato, etc.) descrito en la Tabla 1.

[0456] En algunas modalidades, los términos "complementario", "completamente complementario" y "sustancialmente complementario" se pueden usar con respecto al emparejamiento de bases entre n secuencias de bases de oligonucleótidos (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) y una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana de INHBE), como lo entenderán los expertos en la técnica a partir del contexto de su uso. Se observa que la sustitución de T por U, o viceversa, generalmente no altera la cantidad de complementariedad. Tal como se usa en la presente, un oligonucleótido que es “sustancialmente complementario” a una secuencia diana es en gran parte o en su mayoría complementario, pero no 100% complementario. En algunas modalidades, una secuencia (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) que es sustancialmente complementaria tiene 1, 2, 3, 4 o 5 emparejamientos erróneos cuando se alinea con su secuencia diana. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene una secuencia base que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana de INHBE. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE tiene una secuencia de bases que es sustancialmente complementaria al complemento de la secuencia de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE descrito en la presente. Como aprecian los expertos en la técnica, en algunas modalidades, las secuencias de oligonucleótidos no necesitan ser 100% complementarias a sus dianas para que los oligonucleótidos realicen sus funciones (por ejemplo, inactivación de ácidos nucleicos diana. Típicamente, al determinar la complementariedad, A y T (o U) son nucleobases complementarias y C y G son nucleobases complementarias.

[0457] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende una secuencia que se encuentra en un oligonucleótido descrito en una Tabla. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende una secuencia que se encuentra en un oligonucleótido descrito en la Tabla 1, en donde una o más U se reemplaza independientemente y opcionalmente con T o viceversa. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE puede comprender al menos una T y/o al menos una U. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende una secuencia que se encuentra en un oligonucleótido descrito en una Tabla, en donde dicha secuencia tiene más del 50%

de identidad con la secuencia del oligonucleótido descrito en la Tabla. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende la secuencia de un oligonucleótido descrito en la Tabla 1. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE cuya secuencia de bases es la secuencia de un oligonucleótido descrito en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende una secuencia que se encuentra en un oligonucleótido en la Tabla 1, en donde los oligonucleótidos tienen un patrón de enlaces de la estructura, un patrón de centros quirales de la estructura y/o un patrón de modificaciones de fósforo de la estructura del mismo oligonucleótido u otro oligonucleótido en la Tabla 1.

[0458] Entre otras cosas, la presente descripción presenta, en la Tabla 1 y en otra parte, diversos oligonucleótidos cd, cada uno de los cuales tiene una secuencia de bases definida. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cuya secuencia de bases es, comprende o comprende una porción de la secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1 de la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la descripción proporciona un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que es, comprende o comprende una porción de la secuencia de bases de un oligonucleótido descrito en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa, en donde el oligonucleótido comprende además una modificación química, estereoquímica, formato, un resto químico adicional descrito en la presente (por ejemplo, un resto de direccionamiento, resto lipídico, resto de carbohidrato, etc.) y/u otra característica estructural.

[0459] En algunas modalidades, una "porción" (por ejemplo, de una secuencia base o un patrón de modificaciones) tiene al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 unidades monoméricas de longitud (por ejemplo, para una secuencia base, al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 bases de longitud). En algunas modalidades, una "porción" de una secuencia base tiene al menos 5 bases de longitud. En algunas modalidades, una "porción" de una secuencia base tiene al menos 10 bases de longitud. En algunas modalidades, una "porción" de una secuencia base tiene al menos 15 bases de longitud. En algunas modalidades, una "porción" de una secuencia base tiene al menos 16, 17, 18, 19 o 20 bases de longitud. En algunas modalidades, una "porción" de una secuencia base tiene al menos 20 bases de longitud. En algunas modalidades, una porción de una secuencia base tiene 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o más bases contiguas (consecutivas). En algunas modalidades, una porción de una secuencia base tiene 15 o más bases contiguas (consecutivas). En algunas modalidades, una porción de una secuencia base tiene 16, 17, 18, 19 o 20 o más bases contiguas (consecutivas). En algunas modalidades, una porción de una secuencia base tiene 20 o más bases contiguas (consecutivas).

[0460] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) cuya

secuencia de bases es una secuencia de bases de un oligonucleótido en la Tabla 1 o una porción de esta, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de una secuencia de un oligonucleótido en la Tabla 1, en donde el oligonucleótido es capaz de dirigir una disminución en la expresión, nivel y/o actividad de un gen de INHBE o un producto génico de este. Como aprecian los expertos en la técnica, en la secuencia base proporcionada, cada U puede reemplazarse opcional e independientemente por T o viceversa, y una secuencia puede comprender una mezcla de U y T. En algunas modalidades, C puede reemplazarse opcional e independientemente con 5 mC.

[0461] En algunas modalidades, una porción tiene un intervalo de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos en total. En algunas modalidades, una porción es un tramo de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos totales con 0-3 desapareamientos. En algunas modalidades, una porción es un intervalo de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos totales con 0-3 desajustes, en donde un intervalo con 0 desajustes es complementario y un intervalo con 1 o más desajustes es un ejemplo no taxativo de complementariedad sustancial. En algunas modalidades, una base comprende una porción característica de un ácido nucleico (por ejemplo, un gen) en la que la porción es idéntica o complementaria a una porción del ácido nucleico o un transcrito de este, y no es idéntica o complementaria a una porción de cualquier otro ácido nucleico (por ejemplo, un gen) o un transcrito de este en el mismo genoma. En algunas modalidades, una porción es característica de INHBE humana.

[0462] En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado, por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE, tiene una longitud de no más de aproximadamente 49, 45, 40, 30, 35, 25 o 23 nucleótidos totales como se describe en la presente. En algunas modalidades, en donde la secuencia mencionada en la presente comienza con una U o T en el extremo 5', la U se puede eliminar y/o reemplazar por otra base. En algunas modalidades, un oligonucleótido tiene una secuencia de bases que es o comprende o comprende una porción de la secuencia de bases de un oligonucleótido en una Tabla, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa, que tiene un formato o una porción de un formato descrito en la presente.

[0463] En algunas modalidades, los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE son estereoaleatorios. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE se controlan quiralmente. En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es quiralmente puro (o "estereopuro", "estereoquímicamente puro"), en donde el oligonucleótido existe como una forma estereoisomérica única (en muchos casos, una forma diastereoisomérica única (o "diastereomérica") como múltiples centros quirales pueden existir en un oligonucleótido, por ejemplo, en el enlace fósforo, carbono de azúcar, etc.). Como aprecian los expertos en la técnica, un oligonucleótido quiralmente puro se separa de sus otras formas estereoisoméricas (en la medida en que algunas impurezas pueden existir como procesos químicos y biológicos, selectividades y/o purificaciones, etc., rara vez, si es que alguna vez,

llegan a la integridad absoluta). En un oligonucleótido quiralmente puro, cada centro quiral se define independientemente con respecto a su configuración (para un oligonucleótido quiralmente puro, cada enlace internucleotídico se estereodefine independientemente o se controla quiralmente). En contraste con los oligonucleótidos quiralmente controlados y quiralmente puros que comprenden fósforo de enlace estereodefinido, los oligonucleótidos racémicos (o "estereoraleatorios", "no controlados quiralmente") que comprenden fósforo de enlace quiral, por ejemplo, de la síntesis de oligonucleótidos de fosforamidita tradicional sin control estereoquímico durante las etapas de acoplamiento en combinación con la sulfuración tradicional (creando enlaces internucleotídicos de fosforotioato estereoraleatorios), se refieren a una mezcla aleatoria de varios estereoisómeros (típicamente diastereoisómeros (o "diastereómeros") ya que hay múltiples centros quirales en un oligonucleótido; por ejemplo, de la preparación de oligonucleótidos tradicional usando reactivos que no contienen elementos quirales distintos de los de los nucleósidos y el fósforo de enlace). Por ejemplo, para A*A*A en donde * es un enlace internucleotídico de fosforotioato (que comprende un enlace quiral de fósforo), una preparación de oligonucleótidos racémicos incluye cuatro diastereómeros [$2^2 = 4$, considerando los dos enlaces quirales de fósforo, cada uno de los cuales puede existir en cualquiera de dos configuraciones (*S*p o *R*p)]: A *S A *S A, A *S A *R A, A *R A *S A y A *R A *R A, en donde *S representa un enlace internucleotídico de fosforotioato *S*p y *R representa un enlace internucleotídico de fosforotioato *R*p. Para un oligonucleótido quiralmente puro, por ejemplo, A *S A *S A, existe en una sola forma estereoisomérica y se separa de los otros estereoisómeros (por ejemplo, los diastereómeros A *S A *R A, A *R A *S A y A *R A *R A).

[0464] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más enlaces internucleotídicos estereoraleatorios (mezcla de fósforo de enlace *R*p y *S*p en el enlace internucleotídico, por ejemplo, de la síntesis de oligonucleótidos no controlada quiralmente tradicional). En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE comprenden uno o más (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más) enlaces internucleotídicos controlados quiralmente (fósforo de enlace *R*p o *S*p en el enlace internucleotídico, por ejemplo, de la síntesis de oligonucleótidos controlada quiralmente). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico de fosforotioato estereoraleatorio. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico de fosforotioato controlado quiralmente.

[0465] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona tecnologías para preparar oligonucleótidos controlados quiralmente (en algunas modalidades, estereoquímicamente puros). En algunas modalidades, los oligonucleótidos son estereoquímicamente puros. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de la presente descripción son aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90% o aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,

40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%, o al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% puro. En algunas modalidades, los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos comprenden o consisten en uno o más (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más) enlaces internucleotídicos quirales, cada uno de los cuales tiene independientemente una diastereopureza de al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5%, típicamente al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5%. En algunas modalidades, oligonucleótidos de la presente descripción, por ejemplo, Oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE, tienen una diastereopureza de $(DS)^{cil}$, en donde DS es una diastereopureza como se describe en la presente descripción (por ejemplo, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% o más) y cil es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más). En algunas modalidades, DS es 95%-100%. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico se controla quiralmente de forma independiente, y CIL es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente.

[0466] Como ejemplos, determinados oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE que comprenden determinadas secuencias de bases de ejemplo, modificaciones de nucleobases y patrones de estas, modificaciones de azúcar y patrones de estas, enlaces internucleotídicos y patrones de estos, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de estos, enlazadores y/o restos químicos adicionales se presentan en la Tabla 1, a continuación. Entre otras cosas, los oligonucleótidos, por ejemplo, los de la Tabla 1, se pueden utilizar para dirigirse a un transcrito de INHBE, por ejemplo, para reducir el nivel de un transcrito de INHBE y/o un producto de este.

[0467] En determinadas modalidades de ejemplo, el oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de: DSR-0104068, DSR-0104099, DSR-0104072, DSR-0104075, DSR-0104083, DSR-0104091 y DSR-0104071. En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de: DSR-0104068, DSR-0104099, DSR-0104072, DSR-0104075, DSR-0104083, DSR-0104091 y DSR-0104071. En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende una cadena pasajera que comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este,

estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104068. En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende una cadena guía que comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales DSR-0104068, DSR-0104099, DSR-0104072, DSR-0104075, DSR-0104083, DSR-0104091 y DSR-0104071 que comprenden la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de este, modificaciones de azúcar y patrones de este, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104068.

[0468] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104068 que comprenden la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de este.

[0469] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104099.

[0470] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104072.

[0471] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104075.

[0472] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104083.

[0473] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y

patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104091.

[0474] En determinadas modalidades de ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE de la presente descripción comprende la secuencia de bases, modificaciones de nucleobases y patrones de esta, modificaciones de azúcar y patrones de esta, enlaces internucleotídicos y patrones de este, estereoquímica de fósforo de enlace y patrones de este, enlazadores y/o restos químicos adicionales de DSR-0104071.

Tabla 1. Ejemplos de oligonucleótidos de cadena doble que se dirigen a INHBE.

ID	SECUENCIA GUÍA	SECUENCIA DE PASAJEROS
DSR-0103433	SSR-0106685	SSR-0106964
DSR-0103434	SSR-0106686	SSR-0106965
DSR-0103435	SSR-0106687	SSR-0106966
DSR-0103436	SSR-0106688	SSR-0106967
DSR-0103437	SSR-0106689	SSR-0106968
DSR-0103438	SSR-0106690	SSR-0106969
DSR-0103439	SSR-0106691	SSR-0106970
DSR-0103440	SSR-0106692	SSR-0106971
DSR-0103441	SSR-0106693	SSR-0106972
DSR-0103442	SSR-0106694	SSR-0106973
DSR-0103443	SSR-0106695	SSR-0106974
DSR-0103444	SSR-0106696	SSR-0106975
DSR-0103445	SSR-0106697	SSR-0106976
DSR-0103446	SSR-0106698	SSR-0106977
DSR-0103447	SSR-0106699	SSR-0106978
DSR-0103448	SSR-0106700	SSR-0106979
DSR-0103449	SSR-0106701	SSR-0106980
DSR-0103450	SSR-0106702	SSR-0106981
DSR-0103451	SSR-0106703	SSR-0106982
DSR-0103452	SSR-0106704	SSR-0106983
DSR-0103453	SSR-0106705	SSR-0106984
DSR-0103454	SSR-0106706	SSR-0106985
DSR-0103455	SSR-0106707	SSR-0106986
DSR-0103456	SSR-0106708	SSR-0106987
DSR-0103457	SSR-0106709	SSR-0106988
DSR-0103458	SSR-0106710	SSR-0106989
DSR-0103459	SSR-0106711	SSR-0106990
DSR-0103460	SSR-0106712	SSR-0106991
DSR-0103461	SSR-0106713	SSR-0106992

DSR-0103462	SSR-0106714	SSR-0106993
DSR-0103463	SSR-0106715	SSR-0106994
DSR-0103464	SSR-0106716	SSR-0106995
DSR-0103465	SSR-0106717	SSR-0106996
DSR-0103466	SSR-0106718	SSR-0106997
DSR-0103467	SSR-0106719	SSR-0106998
DSR-0103468	SSR-0106720	SSR-0106999
DSR-0103469	SSR-0106721	SSR-0107000
DSR-0103470	SSR-0106722	SSR-0107001
DSR-0103471	SSR-0106723	SSR-0107002
DSR-0103472	SSR-0106724	SSR-0107003
DSR-0103473	SSR-0106725	SSR-0107004
DSR-0103474	SSR-0106726	SSR-0107005
DSR-0103475	SSR-0106727	SSR-0107006
DSR-0103476	SSR-0106728	SSR-0107007
DSR-0103477	SSR-0106729	SSR-0107008
DSR-0103478	SSR-0106730	SSR-0107009
DSR-0103479	SSR-0106731	SSR-0107010
DSR-0103480	SSR-0106732	SSR-0107011
DSR-0103481	SSR-0106733	SSR-0107012
DSR-0103482	SSR-0106734	SSR-0107013
DSR-0103483	SSR-0106735	SSR-0107014
DSR-0103484	SSR-0106736	SSR-0107015
DSR-0103485	SSR-0106737	SSR-0107016
DSR-0103486	SSR-0106738	SSR-0107017
DSR-0103487	SSR-0106739	SSR-0107018
DSR-0103488	SSR-0106740	SSR-0107019
DSR-0103489	SSR-0106741	SSR-0107020
DSR-0103490	SSR-0106742	SSR-0107021
DSR-0103491	SSR-0106743	SSR-0107022
DSR-0103492	SSR-0106744	SSR-0107023
DSR-0103493	SSR-0106745	SSR-0107024
DSR-0103494	SSR-0106746	SSR-0107025
DSR-0103495	SSR-0106747	SSR-0107026
DSR-0103496	SSR-0106748	SSR-0107027
DSR-0103497	SSR-0106749	SSR-0107028
DSR-0103498	SSR-0106750	SSR-0107029
DSR-0103499	SSR-0106751	SSR-0107030
DSR-0103500	SSR-0106752	SSR-0107031
DSR-0103501	SSR-0106753	SSR-0107032
DSR-0103502	SSR-0106754	SSR-0107033

DSR-0103503	SSR-0106755	SSR-0107034
DSR-0103504	SSR-0106756	SSR-0107035
DSR-0103505	SSR-0106757	SSR-0107036
DSR-0103506	SSR-0106758	SSR-0107037
DSR-0103507	SSR-0106759	SSR-0107038
DSR-0103508	SSR-0106760	SSR-0107039
DSR-0103509	SSR-0106761	SSR-0107040
DSR-0103510	SSR-0106762	SSR-0107041
DSR-0103511	SSR-0106763	SSR-0107042
DSR-0103512	SSR-0106764	SSR-0107043
DSR-0103513	SSR-0106765	SSR-0107044
DSR-0103514	SSR-0106766	SSR-0107045
DSR-0103515	SSR-0106767	SSR-0107046
DSR-0103516	SSR-0106768	SSR-0107047
DSR-0103517	SSR-0106769	SSR-0107048
DSR-0103518	SSR-0106770	SSR-0107049
DSR-0103519	SSR-0106771	SSR-0107050
DSR-0103520	SSR-0106772	SSR-0107051
DSR-0103521	SSR-0106773	SSR-0107052
DSR-0103522	SSR-0106774	SSR-0107053
DSR-0103523	SSR-0106775	SSR-0107054
DSR-0103524	SSR-0106776	SSR-0107055
DSR-0103525	SSR-0106777	SSR-0107056
DSR-0103526	SSR-0106778	SSR-0107057
DSR-0103527	SSR-0106779	SSR-0107058
DSR-0103528	SSR-0106780	SSR-0107059
DSR-0103529	SSR-0106781	SSR-0107060
DSR-0103530	SSR-0106782	SSR-0107061
DSR-0103531	SSR-0106783	SSR-0107062
DSR-0103532	SSR-0106784	SSR-0107063
DSR-0103533	SSR-0106785	SSR-0107064
DSR-0103534	SSR-0106786	SSR-0107065
DSR-0103535	SSR-0106787	SSR-0107066
DSR-0103536	SSR-0106788	SSR-0107067
DSR-0103537	SSR-0106789	SSR-0107068
DSR-0103538	SSR-0106790	SSR-0107069
DSR-0103539	SSR-0106791	SSR-0107070
DSR-0103540	SSR-0106792	SSR-0107071
DSR-0103541	SSR-0106793	SSR-0107072
DSR-0103542	SSR-0106794	SSR-0107073
DSR-0103543	SSR-0106795	SSR-0107074

DSR-0103544	SSR-0106796	SSR-0107075
DSR-0103545	SSR-0106797	SSR-0107076
DSR-0103546	SSR-0106798	SSR-0107077
DSR-0103547	SSR-0106799	SSR-0107078
DSR-0103548	SSR-0106800	SSR-0107079
DSR-0103549	SSR-0106801	SSR-0107080
DSR-0103550	SSR-0106802	SSR-0107081
DSR-0103551	SSR-0106803	SSR-0107082
DSR-0103552	SSR-0106804	SSR-0107083
DSR-0103553	SSR-0106805	SSR-0107084
DSR-0103554	SSR-0106806	SSR-0107085
DSR-0103555	SSR-0106807	SSR-0107086
DSR-0103556	SSR-0106808	SSR-0107087
DSR-0103557	SSR-0106809	SSR-0107088
DSR-0103558	SSR-0106810	SSR-0107089
DSR-0103559	SSR-0106811	SSR-0107090
DSR-0103560	SSR-0106812	SSR-0107091
DSR-0103561	SSR-0106813	SSR-0107092
DSR-0103562	SSR-0106814	SSR-0107093
DSR-0103563	SSR-0106815	SSR-0107094
DSR-0103564	SSR-0106816	SSR-0107095
DSR-0103565	SSR-0106817	SSR-0107096
DSR-0103566	SSR-0106818	SSR-0107097
DSR-0103567	SSR-0106819	SSR-0107098
DSR-0103568	SSR-0106820	SSR-0107099
DSR-0103569	SSR-0106821	SSR-0107100
DSR-0103570	SSR-0106822	SSR-0107101
DSR-0103571	SSR-0106823	SSR-0107102
DSR-0103572	SSR-0106824	SSR-0107103
DSR-0103573	SSR-0106825	SSR-0107104
DSR-0103574	SSR-0106826	SSR-0107105
DSR-0103575	SSR-0106827	SSR-0107106
DSR-0103576	SSR-0106828	SSR-0107107
DSR-0103577	SSR-0106829	SSR-0107108
DSR-0103578	SSR-0106830	SSR-0107109
DSR-0103579	SSR-0106831	SSR-0107110
DSR-0103580	SSR-0106832	SSR-0107111
DSR-0103581	SSR-0106833	SSR-0107112
DSR-0103582	SSR-0106834	SSR-0107113
DSR-0103583	SSR-0106835	SSR-0107114
DSR-0103584	SSR-0106836	SSR-0107115

DSR-0103585	SSR-0106837	SSR-0107116
DSR-0103586	SSR-0106838	SSR-0107117
DSR-0103587	SSR-0106839	SSR-0107118
DSR-0103588	SSR-0106840	SSR-0107119
DSR-0103589	SSR-0106841	SSR-0107120
DSR-0103590	SSR-0106842	SSR-0107121
DSR-0103591	SSR-0106843	SSR-0107122
DSR-0103592	SSR-0106844	SSR-0107123
DSR-0103593	SSR-0106845	SSR-0107124
DSR-0103594	SSR-0106846	SSR-0107125
DSR-0103595	SSR-0106847	SSR-0107126
DSR-0103596	SSR-0106848	SSR-0107127
DSR-0103597	SSR-0106849	SSR-0107128
DSR-0103598	SSR-0106850	SSR-0107129
DSR-0103599	SSR-0106851	SSR-0107130
DSR-0103600	SSR-0106852	SSR-0107131
DSR-0103601	SSR-0106853	SSR-0107132
DSR-0103602	SSR-0106854	SSR-0107133
DSR-0103603	SSR-0106855	SSR-0107134
DSR-0103604	SSR-0106856	SSR-0107135
DSR-0103605	SSR-0106857	SSR-0107136
DSR-0103606	SSR-0106858	SSR-0107137
DSR-0103607	SSR-0106859	SSR-0107138
DSR-0103608	SSR-0106860	SSR-0107139
DSR-0103609	SSR-0106861	SSR-0107140
DSR-0103610	SSR-0106862	SSR-0107141
DSR-0103611	SSR-0106863	SSR-0107142
DSR-0103612	SSR-0106864	SSR-0107143
DSR-0103613	SSR-0106865	SSR-0107144
DSR-0103614	SSR-0106866	SSR-0107145
DSR-0103615	SSR-0106867	SSR-0107146
DSR-0103616	SSR-0106868	SSR-0107147
DSR-0103617	SSR-0106869	SSR-0107148
DSR-0103618	SSR-0106870	SSR-0107149
DSR-0103619	SSR-0106871	SSR-0107150
DSR-0103620	SSR-0106872	SSR-0107151
DSR-0103621	SSR-0106873	SSR-0107152
DSR-0103622	SSR-0106874	SSR-0107153
DSR-0103623	SSR-0106875	SSR-0107154
DSR-0103624	SSR-0106876	SSR-0107155
DSR-0103625	SSR-0106877	SSR-0107156

DSR-0103626	SSR-0106878	SSR-0107157
DSR-0103627	SSR-0106879	SSR-0107158
DSR-0103628	SSR-0106880	SSR-0107159
DSR-0103629	SSR-0106881	SSR-0107160
DSR-0103630	SSR-0106882	SSR-0107161
DSR-0103631	SSR-0106883	SSR-0107162
DSR-0103632	SSR-0106884	SSR-0107163
DSR-0103633	SSR-0106885	SSR-0107164
DSR-0103634	SSR-0106886	SSR-0107165
DSR-0103635	SSR-0106887	SSR-0107166
DSR-0103636	SSR-0106888	SSR-0107167
DSR-0103637	SSR-0106889	SSR-0107168
DSR-0103638	SSR-0106890	SSR-0107169
DSR-0103639	SSR-0106891	SSR-0107170
DSR-0103640	SSR-0106892	SSR-0107171
DSR-0103641	SSR-0106893	SSR-0107172
DSR-0103642	SSR-0106894	SSR-0107173
DSR-0103643	SSR-0106895	SSR-0107174
DSR-0103644	SSR-0106896	SSR-0107175
DSR-0103645	SSR-0106897	SSR-0107176
DSR-0103646	SSR-0106898	SSR-0107177
DSR-0103647	SSR-0106899	SSR-0107178
DSR-0103648	SSR-0106900	SSR-0107179
DSR-0103649	SSR-0106901	SSR-0107180
DSR-0103650	SSR-0106902	SSR-0107181
DSR-0103651	SSR-0106903	SSR-0107182
DSR-0103652	SSR-0106904	SSR-0107183
DSR-0103653	SSR-0106905	SSR-0107184
DSR-0103654	SSR-0106906	SSR-0107185
DSR-0103655	SSR-0106907	SSR-0107186
DSR-0103656	SSR-0106908	SSR-0107187
DSR-0103657	SSR-0106909	SSR-0107188
DSR-0103658	SSR-0106910	SSR-0107189
DSR-0103659	SSR-0106911	SSR-0107190
DSR-0103660	SSR-0106912	SSR-0107191
DSR-0103661	SSR-0106913	SSR-0107192
DSR-0103662	SSR-0106914	SSR-0107193
DSR-0103663	SSR-0106915	SSR-0107194
DSR-0103664	SSR-0106916	SSR-0107195
DSR-0103665	SSR-0106917	SSR-0107196
DSR-0103666	SSR-0106918	SSR-0107197

DSR-0103667	SSR-0106919	SSR-0107198
DSR-0103668	SSR-0106920	SSR-0107199
DSR-0103669	SSR-0106921	SSR-0107200
DSR-0103670	SSR-0106922	SSR-0107201
DSR-0103671	SSR-0106923	SSR-0107202
DSR-0103672	SSR-0106924	SSR-0107203
DSR-0103673	SSR-0106925	SSR-0107204
DSR-0103674	SSR-0106926	SSR-0107205
DSR-0103675	SSR-0106927	SSR-0107206
DSR-0103676	SSR-0106928	SSR-0107207
DSR-0103677	SSR-0106929	SSR-0107208
DSR-0103678	SSR-0106930	SSR-0107209
DSR-0103679	SSR-0106931	SSR-0107210
DSR-0103680	SSR-0106932	SSR-0107211
DSR-0103681	SSR-0106933	SSR-0107212
DSR-0103682	SSR-0106934	SSR-0107213
DSR-0103683	SSR-0106935	SSR-0107214
DSR-0103684	SSR-0106936	SSR-0107215
DSR-0103685	SSR-0106937	SSR-0107216
DSR-0103686	SSR-0106938	SSR-0107217
DSR-0103687	SSR-0106939	SSR-0107218
DSR-0103688	SSR-0106940	SSR-0107219
DSR-0103689	SSR-0106941	SSR-0107220
DSR-0103690	SSR-0106942	SSR-0107221
DSR-0103691	SSR-0106943	SSR-0107222
DSR-0103692	SSR-0106944	SSR-0107223
DSR-0103693	SSR-0106945	SSR-0107224
DSR-0103694	SSR-0106946	SSR-0107225
DSR-0103695	SSR-0106947	SSR-0107226
DSR-0103696	SSR-0106948	SSR-0107227
DSR-0103697	SSR-0106949	SSR-0107228
DSR-0103698	SSR-0106950	SSR-0107229
DSR-0103699	SSR-0106951	SSR-0107230
DSR-0103700	SSR-0106952	SSR-0107231
DSR-0103701	SSR-0106953	SSR-0107232
DSR-0103702	SSR-0106954	SSR-0107233
DSR-0103703	SSR-0106955	SSR-0107234
DSR-0103704	SSR-0106956	SSR-0107235
DSR-0103705	SSR-0106957	SSR-0107236
DSR-0103706	SSR-0106958	SSR-0107237
DSR-0103707	SSR-0106959	SSR-0107238

DSR-0103708	SSR-0106960	SSR-0107239
DSR-0103709	SSR-0106961	SSR-0107240
DSR-0103710	SSR-0106962	SSR-0107241
DSR-0103711	SSR-0106963	SSR-0107242
DSR-0104067	SSR-0107998	SSR-0107999
DSR-0104068	SSR-0108000	SSR-0108001
DSR-0104069	SSR-0108010	SSR-0108045
DSR-0104070	SSR-0108011	SSR-0108046
DSR-0104071	SSR-0108012	SSR-0108047
DSR-0104072	SSR-0108013	SSR-0108048
DSR-0104073	SSR-0108014	SSR-0108049
DSR-0104074	SSR-0108015	SSR-0108050
DSR-0104075	SSR-0108016	SSR-0108051
DSR-0104076	SSR-0108017	SSR-0108052
DSR-0104077	SSR-0108018	SSR-0108053
DSR-0104078	SSR-0108019	SSR-0108054
DSR-0104079	SSR-0108020	SSR-0108055
DSR-0104080	SSR-0108021	SSR-0108056
DSR-0104081	SSR-0108022	SSR-0108057
DSR-0104082	SSR-0108023	SSR-0108058
DSR-0104083	SSR-0108024	SSR-0108059
DSR-0104084	SSR-0108025	SSR-0108060
DSR-0104085	SSR-0108026	SSR-0108061
DSR-0104086	SSR-0108027	SSR-0108062
DSR-0104087	SSR-0108028	SSR-0108063
DSR-0104088	SSR-0108029	SSR-0108064
DSR-0104089	SSR-0108030	SSR-0108065
DSR-0104090	SSR-0108031	SSR-0108066
DSR-0104091	SSR-0108032	SSR-0108067
DSR-0104092	SSR-0108033	SSR-0108068
DSR-0104093	SSR-0108034	SSR-0108069
DSR-0104094	SSR-0108035	SSR-0108070
DSR-0104095	SSR-0108036	SSR-0108071
DSR-0104096	SSR-0108037	SSR-0108072
DSR-0104097	SSR-0108038	SSR-0108073
DSR-0104098	SSR-0108039	SSR-0108074
DSR-0104099	SSR-0108040	SSR-0108075
DSR-0104100	SSR-0108041	SSR-0108076
DSR-0104101	SSR-0108042	SSR-0108077
DSR-0104102	SSR-0108043	SSR-0108078
DSR-0104103	SSR-0108044	SSR-0108079

DSR-0104108	SSR-0108095	SSR-0108001
DSR-0104159	SSR-0108099	SSR-0108059
DSR-0104291	SSR-0108322	SSR-0108059
DSR-0104293	SSR-0108324	SSR-0108059

Tabla 1a. Ejemplos de secuencias guía que se dirigen a INHBE

SECUENCIA GUÍA	HELM	SECUENCIA BASE
SSR-0106685	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACAGCUCAUGUCUGGCUACUU
SSR-0106686	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCACAGCUCAUGUCUGGCUAUU
SSR-0106687	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C) p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUGUGCUUGACCCUCACAGUU
SSR-0106688	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGCUGUGCUUGACCCUCACUU
SSR-0106689	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGAUAGCUGUGCUUGACCCUUU
SSR-0106690	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUGGAUAGCUGUGCUUGACCUU
SSR-0106691	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUGAUGGAUAGCUGUGCUUGUU
SSR-0106692	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUGAUGGAUAGCUGUGCUUUU

SSR-010669 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUCAUCUGAUGGAUAGCUGUUU
SSR-010669 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGAUCAUCUGAUGGAUAGCUU
SSR-010669 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAGAUCAUCUGAUGGAUAGUU
SSR-010669 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGUAGAUCAUCUGAUGGAUUU
SSR-010669 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAAGGCUGAAAGUAGAUCAUUU
SSR-010669 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGCAGACACCACUGCCACACUU
SSR-010669 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAGCAGACACCACUGCCACUU
SSR-010670 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUGACAGCAGACACCACUGUU
SSR-010670 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUUGCUCCGUCUGUUGAGUUU
SSR-010670 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGUUGCUCCGUCUGUUGAUU
SSR-010670 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGAUGGCAGUUGCUCCGUCUUU

SSR-010670 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGGAUGGCA GUUGCUCCGU CUU
SSR-010670 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCGGAUGG CAGUUGCUCC GUU
SSR-010670 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCUCGGAU GGCAGUUGCU CUU
SSR-010670 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGCCUCGGA UGGCAGUUGC UUU
SSR-010670 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGCAGCACC AGCCAGAGCU UU
SSR-010670 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2 r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A) p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAGCAGCAC CAGCCAGAGC UU
SSR-010671 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGUGCCCA CAGCAGCACCA UU
SSR-010671 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m (A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACCAGUGCC CACAGCAGCAC UU
SSR-010671 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCUCGCAC CAGUGCCCACA UU
SSR-010671 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGCUCGCA CCAGUGCCCAC UU
SSR-010671 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGUGCUCGC ACCAGUGCCCA UU

SSR-010671 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAGGAGGGACACACAGACCUU
SSR-010671 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACAGGAGGGACACACAGACUU
SSR-010671 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUGCUUGGCUAGCUCCAGCUU
SSR-010671 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCCAGGAUUUGCUGCUUGUU
SSR-010671 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCAUCCAGGAUUUGCUGCUUU
SSR-010672 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAACCCAUCCAGGAUUUGCUUU
SSR-010672 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAACCCAUCCAGGAUUUGCUU
SSR-010672 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGCAACCCAUCCAGGAUUUUU
SSR-010672 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACGACUGGUCAGGUGCAACCUU
SSR-010672 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGACGACUGGUCAGGUGCAACUU
SSR-010672 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUAUUCUGGGACGACUGGUCUU

SSR-010672 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUUAUUCUG GGACGACUGG UUU
SSR-010672 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGUUAUUC UGGGACGACU GUU
SSR-010672 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAUGAGUUA UUCUGGGACG AUU
SSR-010672 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCCGGAGGG CUCUGGUCAG CUU
SSR-010673 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACACUCCCU GGCUGUAGUC UUU
SSR-010673 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m (U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACACUCCCU GGCUGUAGUC UU
SSR-010673 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCACACUCC CUGGCUGUAG UU
SSR-010673 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGCAAAGC UGAUGACCUC CUU
SSR-010673 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAGCAAAG CUGAUGACCU CUU
SSR-010673 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUAGCAAA GCUGAUGACC UUU
SSR-010673 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2 r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m (A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAGUAGCA AAGCUGAUGA CUU

SSR-010673 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGACAGUAG CAAAGCUGAU GUU
SSR-010673 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUGUGACAG UAGCAAAGCU GUU
SSR-010673 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGGGAGC UGUAGGCUGA AUU
SSR-010674 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGCAGGGA GCUGUAGGCU GUU
SSR-010674 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAAAAGUGA GCAGGGAGCU GUU
SSR-010674 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGGUGAAAA GUGAGCAGGG AUU
SSR-010674 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(G)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m (A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCGAGGAGU GGACAGGUGA AUU
SSR-010674 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(G)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m (G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACCGAGGAG UGGACAGGUG AUU
SSR-010674 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGACCGAGGA GUGGACAGGU GUU
SSR-010674 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGGACCGAG GAGUGGACAG GUU
SSR-010674 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGGUGGGAC CGAGGAGUGG AUU

SSR-010674 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGGUGGUGG GACCGAGGAG UUU
SSR-010674 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGGGCAUGG UACAGGUGGU GUU
SSR-010675 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACGUGCAGC CACAGGCGGG CUU
SSR-010675 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m (G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAAGCAAA GAGUGCCAGG UU
SSR-010675 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m (C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUCCUCAAG CAAAGAGUGC CUU
SSR-010675 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m (G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGAUCCUC AAGCAAAGAG UUU
SSR-010675 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCGGAAGAU CCUCAAGCAAA UU
SSR-010675 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m (C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCGGAAG AUCCUCAAGCA UU
SSR-010675 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m (G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCAUCGGAA GAUCCUCAAG CUU
SSR-010675 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCAUCGGA AGAUCCUCAA GUU
SSR-010675 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGGCGCCUC CUCCUUGGUC CUU

SSR-010675 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGGCGCCU CCUCCUUGGU CUU
SSR-010676 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUGGCGCC UCCUCCUUGG UUU
SSR-010676 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m (U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACCCUUGGC GCCUCCUCCU UUU
SSR-010676 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGGGACCCU UGGCGCCUCC UUU
SSR-010676 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCGGGACC CUUGGCGCCU CUU
SSR-010676 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUGCGGGA CCCUUGGCGC CUU
SSR-010676 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGUGCGGG ACCCUUGGCG CUU
SSR-010676 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGAUGUGG UGCUCAGCCA GUU
SSR-010676 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGGUUGGU GAUGUGGUGC UUU
SSR-010676 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAUGCCAGC CCAGGUUGGU GUU
SSR-010676 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGAGUUA AGGUAUGCCA GUU

SSR-010677 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGAGGGCA GAGUUAAGGU AUU
SSR-010677 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m (G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACUAGAGGG CAGAGUUAAG GUU
SSR-010677 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACUAGAGG GCAGAGUUAA GUU
SSR-010677 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAAGCCAC UAGAGGGCAG UU
SSR-010677 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUCAGGACA CCAGACUUCU CUU
SSR-010677 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUCAGGAC ACCAGACUUC UUU
SSR-010677 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUUUCAGGA CACCAGACUUC UU
SSR-010677 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGUUUCAG GACACCAGACU UU
SSR-010677 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGUUUCA GGACACCAGA CUU
SSR-010677 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUAGUUGCA GUUUCAGGAC AUU
SSR-010678 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUCUAGUU GCAGUUUCAG GUU

SSR-010678 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGUCUAGU UGCAGUUUCA GUU
SSR-010678 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUGCAGUC UAGUUGCAGU UUU
SSR-010678 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCGGUUGUC CAGUAACUGU GUU
SSR-010678 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUCGGUUG UCCAGUAACU GUU
SSR-010678 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCUCGGUU GUCCAGUAAC UUU
SSR-010678 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m (A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGCCUCGGU UGUCCAGUAA CUU
SSR-010678 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGCCGCCU CGGUUGUCCA GUU
SSR-010678 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGAGCCGCC UCGGUUGUCC AUU
SSR-010678 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m (C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGAGCCGC CUCGGUUGUC CUU
SSR-010679 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m (G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCAAGAGCC GCCUCGGUUG UUU
SSR-010679 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCUGUGUC CAAGAGCCGC CUU

SSR-010679 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUCCUGCUG UGUCCAAGAG CUU
SSR-010679 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGUCCUGC UGUGUCCAAG AUU
SSR-010679 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGGUGUCCU GCUGUGUCCA AUU
SSR-010679 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUGCUGGU GUCCUGCUGU GUU
SSR-010679 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGCUCUAGG AAGGGCUGCU GUU
SSR-010679 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUUAAGCU CUAGGAAGGG CUU
SSR-010679 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGGAUCUUA AGCUCUAGGA AUU
SSR-010679 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCGGAUCUU AAGCUCUAGG AUU
SSR-010680 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCGGAUCU UAAGCUCUAG GUU
SSR-010680 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUCGGAUC UUAAGCUCUA GUU
SSR-010680 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(U)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGCUCGGAU CUUAAGCUCU AUU

SSR-010680 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUUGGCUC GGAUCUUAAG CUU
SSR-010680 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCAUUGGCU CGGAUCUUAA GUU
SSR-010680 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m (A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAUUGGC UCGGAUCUUA AUU
SSR-010680 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCUCCAGG CUCAUUGGCU CUU
SSR-010680 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGUCCUCCU CCUGGCCCGG CUU
SSR-010680 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGGUCCUCC UCCUGGCCCG GUU
SSR-010680 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUCGCAGGC UCACAGGUGG GUU
SSR-010681 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGGUCGCAG GCUCACAGGU GUU
SSR-010681 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUCGCCUG CAACAUAAGG GUU
SSR-010681 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUCUCGCCU GCAACAUAAG GUU
SSR-010681 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAAUGGUCU CGCCUGCAACA UU

SSR-010681 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAAUGGUC UCGCCUGCAA CUU
SSR-010681 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUACGUAAUG GUCUCGCCUG CUU
SSR-010681 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUACGUAA UGGUCUCGCC UUU
SSR-010681 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUCUACGUA AUGGUCUCGC CUU
SSR-010681 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCAUCCCA GUUCCUGGAA GUU
SSR-010681 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCCCGCCAU CCCAGUUCCU GUU
SSR-010682 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUCCCGCCA UCCCAGUUCC UUU
SSR-010682 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUCCCGCC AUCCCAGUUC CUU
SSR-010682 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAUCCAGUC CCGCCAUCCCA UU
SSR-010682 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAUCCAGU CCCGCCAUCCC UU
SSR-010682 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUAUCCAG UCCCGCCAUCC UU

SSR-010682 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGUAUCC AGUCCCGCCA UUU
SSR-010682 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCAGUAUC CAGUCCCGCCA UU
SSR-010682 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCGGGCUG CAGUAUCCAG UUU
SSR-010682 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUCGGGCU GCAGUAUCCA GUU
SSR-010682 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2 r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m (C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCUCGGGC UGCAGUAUCC AUU
SSR-010683 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGUAAUU CAGCUGGUAC CUU
SSR-010683 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCAGUAAU UCAGCUGGUA CUU
SSR-010683 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAUGCCUGG GCUGCCAGCC AUU
SSR-010683 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGACGGCAG AAUGGAAAGA GUU
SSR-010683 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m (G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGACGGCA GAAUGGAAAG AUU
SSR-010683 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAAGACGGC AGAAUGGAAA GUU

SSR-010683 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGAGGAGG CUGAAGACGG CUU
SSR-010683 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p. m(C)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUUGAGGA GGCUGAAGAC GUU
SSR-010683 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUUUGAGG AGGCUGAAGA CUU
SSR-010683 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGCUUUGAG GAGGCUGAAG AUU
SSR-010684 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGAUUGUUG GCUUUGAGGA GUU
SSR-010684 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2 r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAAGGAUUG UUGGCUUUGA GUU
SSR-010684 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m (G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCAAGGAUU GUUGGCUUUG AUU
SSR-010684 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGGCCAA GGAUUGUUGG CUU
SSR-010684 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGGUACUG GCAGGCCAAG GUU
SSR-010684 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAACAGGA GGUACUGGCA GUU
SSR-010684 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUAGGGAC ACAACAGGAG GUU

SSR-010684 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGUAGGGA CACAACAGGA GUU
SSR-010684 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAGUAGGG ACACAACAGGA UU
SSR-010684 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGCAGUAGG GACACAACAG GUU
SSR-010685 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUCGGGCAG UAGGGACACA AUU
SSR-010685 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUUCGGGC AGUAGGGACA CUU
SSR-010685 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGGCCUUCG GGCAGUAGGG AUU
SSR-010685 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUAUGAUCC AGGUAGAGGA GUU
SSR-010685 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUUAUGAUC CAGGUAGAGG AUU
SSR-010685 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUUAUGAU CCAGGUAGAG GUU
SSR-010685 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUUGCCAUU AUGAUCCAGG UUU
SSR-010685 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAUUGCCA UUAUGAUCCA GUU

SSR-010685 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGACCACAU UGCCAUUAUG AUU
SSR-010685 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCGUCUUGAC CACAUUGCCA UUU
SSR-010686 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCGUCUUGA CCACAUUGCCA UU
SSR-010686 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2 r](C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCCGUCU UGACCACAUU GUU
SSR-010686 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAUCCGUC UUGACCACAU UUU
SSR-010686 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p. m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUGGCACA UCCGUCUUGA CUU
SSR-010686 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUAUCUGG CACAUCCGUC UUU
SSR-010686 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m (U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCAUAUCUG GCACAUCCGU CUU
SSR-010686 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A) p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCCACCACCA UAUCUGGCAC UU
SSR-010686 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGGUCUCU UCACUCCAAAG UU
SSR-010686 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m (U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAACUUCAUC UUGGUCUCUU CUU

SSR-010686 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGGAAACUU CAUCUUGGUC UUU
SSR-010687 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p. m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAUGCCCUG UGCCUGGGAA AUU
SSR-010687 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUCACAGA UGCCCUGUGC CUU
SSR-010687 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p. m(A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUGAUGCC UCCAGUCACA GUU
SSR-010687 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGGAAUCUG AUGCCUCCAG UUU
SSR-010687 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGCCAGGU GGUUGUUGGG UUU
SSR-010687 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUUGCCAGG UGGUUGUUGG GUU
SSR-010687 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCAUAUUGC CAGGUGGUUG UUU
SSR-010687 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUCAUAUU GCCAGGUGGU UUU
SSR-010687 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAGUCAUAU UGCCAGGUGG UUU
SSR-010687 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGAGUCAU AUUGCCAGGU GUU

SSR-010688 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAAAGUGCCCAUUUGGGUCCUU
SSR-010688 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAAGAAAGUGCCCAUUUGGUU
SSR-010688 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGACAAGAAAGUGCCCAUUUGUU
SSR-010688 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGACAAGAAAGUGCCCAUUUU
SSR-010688 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCAGACAAGAAAGUGCCCAUUU
SSR-010688 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAGACAAGAAAGUGCCCAUU
SSR-010688 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCAGCCAACCUGGAAUAAUU
SSR-010688 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACAUCAGCCAACCUGGAAUUU
SSR-010688 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUCUCCCAACACAUCAGCCAUU
SSR-010688 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGAAACGCUUUACCCAUCUCUU
SSR-010689 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGAAGAAACGCUUUACCCAUU

SSR-010689 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUAGAAGA AACGCUUUAC CUU
SSR-010689 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGGGCAGG AAAUCAUGCU UUU
SSR-010689 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUAGGGCA GGAAAUCAUG CUU
SSR-010689 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACUUAGGGC AGGAAAUCAU GUU
SSR-010689 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p. m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGACUUAGGG CAGGAAAUCA UUU
SSR-010689 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGACUUAGG GCAGGAAAUC AUU
SSR-010689 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m (A)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACAGGACU UAGGGCAGGA AUU
SSR-010689 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m (A)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCUUCUC ACAGGACUUA GUU
SSR-010689 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUGACAUC UUCUCACAGG AUU
SSR-010690 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCCCUAGU CCCUGACAUC UUU
SSR-010690 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2 r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m (A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCUCCCUA GUCCCUGACA UUU

SSR-010690 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCUCCCUCCCUAGUCCCUGUU
SSR-010690 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCUCCCUCCCUCCCUAGUCUU
SSR-010690 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUAAGUAAUUUUUCUCUGCCUU
SSR-010690 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGGCUAAGUAAUUUUUCUCUUU
SSR-010690 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUCUCAUCUUGGGAGAGGCUUU
SSR-010690 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUCUCAUCUUGGGAGAGGCUU
SSR-010690 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGAGGACUUUCUCAUCUUGUU
SSR-010690 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUCACUUGAGGACUUUCUCUU
SSR-010691 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUGCUUCAAGCCUGCUGGACUU
SSR-010691 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUACCCUGCUUCAAGCCUGCUUU
SSR-010691 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUUACCCUGCUUCAAGCCUUU

SSR-010691 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGCUUACCC UGCUUCAAGC CUU
SSR-010691 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGGCCAGCCU GCUUACCCUG CUU
SSR-010691 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUUACCCU GGGCCAGCCU GUU
SSR-010691 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2 r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCCUUACCC UGGGCCAGCC UUU
SSR-010691 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m (C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAACAGCCCU UACCCUGGGC CUU
SSR-010691 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUACCUCAA CAGCCCUUACC UU
SSR-010691 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUCUCCCUC UUGACCUUCC CUU
SSR-010692 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCCAUCUC CCUCUUGACC UUU
SSR-010692 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGCGCCUUG CCCAUCUCCCU UU
SSR-010692 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m (C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGCGCCUU GCCCAUCUCCC UU
SSR-010692 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m (U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAGCGCC UUGCCCAUCU CUU

SSR-010692 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCAUCCUCC CUCAGCGCCU UUU
SSR-010692 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U).p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGCAUCCUC CCUCAGCGCC UUU
SSR-010692 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2 r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m (C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGCAUCCU CCCUCAGCGCC UU
SSR-010692 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p. m(G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAAGCAUCC UCCCUCAGCG CUU
SSR-010692 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUCCUGAC UCCUGUUUCU GUU
SSR-010692 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUUUUCCUG ACUCCUGUUU CUU
SSR-010693 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCAUUUUCC UGACUCCUGU UUU
SSR-010693 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCCUCAUUU UCCUGACUCC UUU
SSR-010693 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUGCCUCAU UUUCCUGACU CUU
SSR-010693 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGCUUAGUGC CUCAUUUUCC UUU
SSR-010693 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl 2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUAGGCUUA GUGCCUCAUU UUU

SSR-010693 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUAGGCUU AGUGCCUCAU UUU
SSR-010693 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUUAGGCU UAGUGCCUCA UUU
SSR-010693 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUCUUAGG CUUAGUGCCU CUU
SSR-010693 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p. m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACUUCUUAG GCUUAGUGCC UUU
SSR-010693 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m (G)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAACUUCUU AGGCUUAGUG CUU
SSR-010694 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2 r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m (G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAACCAGGG AACUUCUUAG GUU
SSR-010694 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m (U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGAAAAACCAG GGAACUUCUU UU
SSR-010694 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p. m(G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAUGCUUGU CUCCCAGUGG GUU
SSR-010694 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m (G)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAAUGCUUG UCUCCCAGUG GUU
SSR-010694 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m (U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAAAUGCUU GUCUCCCAGU GUU
SSR-010694 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAUAAAUG CUUGUCUCCC AUU

SSR-010694 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAGUAUAAAU GCUUGUCUCC CUU
SSR-010694 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGUAUAAA UGCUUGUCUC CUU
SSR-010694 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m (G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCCUUUUU AUUAAGAAAG UUU
SSR-010694 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUGUUGAUUU UCUUUCUCCU UUU
SSR-010695 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl 2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p. m(C)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUGUUGAU UUUCUUUCUC CUU
SSR-010695 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m (U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACAUUUGUU GAUUUUCUUU CUU
SSR-010695 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m (U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCACAUUUGU UGAUUUUCUU UUU
SSR-010695 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2 r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m (C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCACAUUU GUUGAUUUUC UUU
SSR-010695 4	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p. m(U)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUUUAUGAC UCACAUUUGU UUU
SSR-010695 5	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl 2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p. m(G)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUUUAUGA CUCACAUUUG UUU
SSR-010695 6	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2 r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m (C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACCCUUCUU UAUGACUCAC AUU

SSR-010695 7	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUAACCCUUC UUUAUGACUC AUU
SSR-010695 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUAACCCUU CUUUAUGACU CUU
SSR-010695 9	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UCCUAACCCU UCUUUAUGAC UUU
SSR-010696 0	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UACCCUAACCC UUCUUUAUGA UU
SSR-010696 1	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UUCACCCUAAC CCUUCUUUAU UU
SSR-010696 2	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAUCACCCUAA CCCUUCUUUA UU
SSR-010696 3	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UGUACACUUG AAGAACUGUU GUU
SSR-010799 8	ARN1{m(U)[sp].[fl2r](A)[sp].m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[sp].m(U)[sp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGACGGCA GAAUGGAAGG AUU
SSR-010800 0	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGACGGCA GAAUGGAAGG AUU
SSR-010801 0	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](G)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UGUUAUUCUG GGACGACUGG UUU

SSR-010801 1	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](G)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[n001R].[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UGAUGAGUUAUUCUGGGACGAUU
SSR-010801 2	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[n001R].[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGCAAAGCUGAUGACCUCCUU
SSR-010801 3	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)[n001R].[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUGACAGUAGCAAAGCUGAUGUU
SSR-010801 4	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUUCAGGACACCAGACUUCUCUU
SSR-010801 5	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUACGUAAUGGUCUCGCCUGCUU
SSR-010801 6	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGACGGCAGAAUGGAAAGAUU
SSR-010801 7	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(C)[n001S].[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UACAUUGCCAUUAUGAUCCAGUU
SSR-010801 8	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[n001R].[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGGUCUCUUCACUCCAAAGUU
SSR-010801 9	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(C)[n001S].[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[n001R].[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.	UUCUGAUGCCUCCAGUCACAGUU

	m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	
SSR-0108020	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAGGAAUCUGAUGCCUCCAGUUU
SSR-0108021	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(C)[n001S].[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[n001R].[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UACAAGAAAGUGCCCAUUUGGUU
SSR-0108022	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](G)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UGACAAGAAAGUGCCCAUUUGUU
SSR-0108023	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[n001R].[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCAGACAAGAAAGUGCCCAUUUU
SSR-0108024	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAGACAAGAAAGUGCCCAUU
SSR-0108025	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCAUCAGCCAACCUGGAAUAAUU
SSR-0108026	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[n001R].[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAGAAACGCUUUACCCAUCUCUU
SSR-0108027	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[n001R].[fl2r](C)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUAGAAGAAACGCUUUACCCAUU

SSR-010802 8	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[n001R].[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p. m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUAGAAGA AACGCUUUAC CUU
SSR-010802 9	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[n001R].[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p. m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUUGAGGACU UUCUCAUCUU GUU
SSR-010803 0	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p. m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAUUUUCCUG ACUCCUGUUU CUU
SSR-010803 1	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p. m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAAUGCUUG UCUCCCAGUG GUU
SSR-010803 2	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[n001R].[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p. m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUAAAUGCUU GUCUCCCAGU GUU
SSR-010803 3	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](G)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p. m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UGUAUAAAUG CUUGUCUCCC AUU
SSR-010803 4	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[n001R].[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p. m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGUAUAAA UGCUUGUCUC CUU
SSR-010803 5	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[n001R].[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p. m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUUUGUUGAU UUUCUUUCUC CUU
SSR-010803 6	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(C)[n001S].[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)[n001 R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)	UACAUUUGUU GAUUUUCUUU CUU

	p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	
SSR-010803 7	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(C)[n001S].[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[n001R].[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUCUUUAUGACUCACAUUUGUUU
SSR-010803 8	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](G)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UGUACACUUGAAGAACUGUUGUU
SSR-010803 9	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[n001R].[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUGGAGGAUGAGUUAUUCUGGUU
SSR-010804 0	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](U)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UUGAAGUGGAGUCUGUGACAGUU
SSR-010804 1	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[n001R].[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCUGAAGUGGAGUCUGUGACAUU
SSR-010804 2	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)[n001R].[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCGGAAGAUCCUCAAGCAAAGUU
SSR-010804 3	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(G)[n001S].[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(U)[n001R].[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUU
SSR-010804 4	ARN1{m(U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)[n001R].[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUUU

SSR-010809 5	ARN1{p.[Rm5d5m](U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001 S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m (A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p. [fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UAAGACGGCA GAAUGGAAGG AUU
SSR-010809 9	ARN1{p.[Rm5d5m](U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(U)[n00 1S].[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p. m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G) p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m (U)[Ssp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAGACAA GAAAGUGCCC AUU
SSR-010832 2	ARN1{[vped5m](U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(U)[n001S]. [fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A) [n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2 r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[S sp].m(U)}$$$$V2.0	UCUCAGACAA GAAAGUGCCC AUU
SSR-010832 4	ARN1{[d5m](U)[Ssp].[fl2r](C)[Rsp].m(U)[n001S].[fl2 r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[n0 01R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp] .m(U)}|CHEM1{[ptz]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1$$$V2.0	UCUCAGACAA GAAAGUGCCC AUU

Tabla 1b. Ejemplos de secuencias de pasajeros que se dirigen a INHBE

SECUENCIA DE PASAJEROS	HELM	SECUENCIA BASE
SSR-010696 4	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p. m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUAGC CAGAC AUGAG CUGUG A
SSR-010696 5	ARN1{p.m(U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p. m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UAGCC AGACA UGAGC UGUGA A
SSR-010696 6	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p. m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGUG AGGGU CAAGC ACAGC A

SSR-010696 7	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGAGGGUCAAGCACAGCUAA
SSR-010696 8	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGGUCAAGCACAGCUAUCCA
SSR-010696 9	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUCAAGCACAGCUAUCCAUA
SSR-010697 0	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAGCACAGCUAUCCAUCAGA
SSR-010697 1	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGCACAGCUAUCCAUCAGAA
SSR-010697 2	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAGCUAUCCAUCAGAUGAUA
SSR-010697 3	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUAUCCAUCAGAUGAUCUAA
SSR-010697 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUAUCCAUCAGAUGAUCUACA
SSR-010697 5	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)	AUCCAUCAGAUGAUC

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UACUUA
SSR-010697 6	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGAUCUACUUUCAGCCUUCA
SSR-010697 7	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGUGGCAGUGGUGUCUGCUA
SSR-010697 8	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGGCAGUGGUGUCUGCUGUA
SSR-010697 9	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGUGGUGUCUGCUGUCACUA
SSR-010698 0	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUCAACAGACGGAGCAACUA
SSR-010698 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCAACAGACGGAGCAACUGCA
SSR-010698 2	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGACGGAGCAACUGCCAUCCA
SSR-010698 3	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACGGAGCAACUGCCAUCCGA

SSR-010698 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CGGAGCAACUGCCAUCCGAGA
SSR-010698 5	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGCAACUGCCAUCCGAGGCA
SSR-010698 6	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCAACUGCCAUCCGAGGCUA
SSR-010698 7	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCUCUGGCUGGUGCUGCUGA
SSR-010698 8	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUCUGGCUGGUGCUGCUGUA
SSR-010698 9	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGUGCUGCUGUGGGCACUGA
SSR-010699 0	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGCUGCUGUGGGCACUGGUA
SSR-010699 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGUGGGCACUGGUGCGAGCAA
SSR-010699 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A	GUGGGCACUGGUGCG

	)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCACA
SSR-0106993	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGCACUGGUGCGAGCACAA
SSR-0106994	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUCUGUGUGUCCCUCCUGUA
SSR-0106995	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCUGUGUGUCCCUCCUGUGA
SSR-0106996	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUGGAGCUAGCCAAGCAGCA
SSR-0106997	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAGCAGCAAAUCCUGGAUGA
SSR-0106998	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCAGCAAAUCCUGGAUGGGA
SSR-0106999	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCAAAUCCUGGAUGGGUUGA
SSR-0107000	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCAAAUCCUGGAUGGGUUGCA

SSR-0107001	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAAUCCUGGAUGGGUUGCACA
SSR-0107002	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUUGCACCUGACCAGUCGUA
SSR-0107003	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUUGCACCUGACCAGUCGUCA
SSR-0107004	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACCAGUCGUCCCAGAAUAAA
SSR-0107005	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCAGUCGUCCCAGAAUAACA
SSR-0107006	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGUCGUCCCAGAAUAACUCA
SSR-0107007	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCGUCCCAGAAUAACUCAUCA
SSR-0107008	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUGACCAGAGCCCUCCGGAA
SSR-0107009	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)	AGACUACAGCCAGGG

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGUGUA
SSR-0107010	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACUACAGCCAGGGAGUGUGA
SSR-0107011	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUACAGCCAGGGAGUGUGGCA
SSR-0107012	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAGGUCAUCAGCUUUGCUAA
SSR-0107013	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGGUCAUCAGCUUUGCUACA
SSR-0107014	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGUCAUCAGCUUUGCUACUA
SSR-0107015	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCAUCAGCUUUGCUACUGUA
SSR-0107016	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAUCAGCUUUGCUACUGUCAA
SSR-0107017	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGCUUUGCUACUGUCACAGA

SSR-010701 8	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUCAGCCUACAGCUCCCUGCA
SSR-010701 9	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGCCUACAGCUCCCUGCUCA
SSR-010702 0	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGCUCCCUGCUCACUUUUCA
SSR-010702 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCCUGCUCACUUUUCACCUA
SSR-010702 2	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUCACCUGUCCACUCCUCGGA
SSR-010702 3	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCACCUGUCCACUCCUCGGUA
SSR-010702 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCUGUCCACUCCUCGGUCA
SSR-010702 5	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUGUCCACUCCUCGGUCCCA
SSR-010702 6	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}	UCCACUCCUCGGUCC

	|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCAA
SSR-0107027	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUCCUCGGUCCCACCACCUA
SSR-0107028	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCACCUGUACCAUGCCCGA
SSR-0107029	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCCGCCUGUGGCUGCACGUA
SSR-0107030	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUGGCACUCUUUGCUUGAGA
SSR-0107031	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCACUCUUUGCUUGAGGAUA
SSR-0107032	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUCUUUGCUUGAGGAUCUUA
SSR-0107033	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUUGCUUGAGGAUCUUCCGAA
SSR-0107034	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGCUUGAGGAUCUUCCGAUGA

SSR-010703 5	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUUGAGGAUCUUCCGAUGGA
SSR-010703 6	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUGAGGAUCUUCCGAUGGGA
SSR-010703 7	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGACCAAGGAGGAGGCGCCAA
SSR-010703 8	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACCAAGGAGGAGGCGCCAAA
SSR-010703 9	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCAAGGAGGAGGCGCCAAGA
SSR-010704 0	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGGAGGAGGCGCCAAGGGUA
SSR-010704 1	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGAGGCGCCAAGGGUCCCGA
SSR-010704 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGGCGCCAAGGGUCCCGCAA
SSR-010704 3	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}	GGCGCCAAGGGUCCC

	|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCACUA
SSR-0107044	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCGCCAAGGGUCCCGCACUCA
SSR-0107045	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGCUGAGCACCACAUCACA
SSR-0107046	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCACCACAUCACCAACCUGA
SSR-0107047	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCAACCUGGGCUGGCAUAA
SSR-0107048	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGCAUACCUUAACUCUGCA
SSR-0107049	ARN1{p.m(U)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UACCUUAACUCUGCCCUCUAA
SSR-0107050	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUUAACUCUGCCCUCUAGUA
SSR-0107051	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUAACUCUGCCCUCUAGUGA

SSR-0107052	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGCCCUCUAGUGGCUUGAGA
SSR-0107053	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAAGUCUGGUGUCCUGAAA
SSR-0107054	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGAAGUCUGGUGUCCUGAAAA
SSR-0107055	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAAGUCUGGUGUCCUGAAACA
SSR-0107056	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGUCUGGUGUCCUGAAACUGA
SSR-0107057	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCUGGUGUCCUGAAACUGCA
SSR-0107058	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGUCCUGAAACUGCAACUAGA
SSR-0107059	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUGAAACUGCAACUAGACUA
SSR-0107060	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)	CUGAAACUGCAACUA

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACUGA
SSR-0107061	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AACUGCAACUAGACUGCAGAA
SSR-0107062	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACAGUUACUGGACAACCGAA
SSR-0107063	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGUUACUGGACAACCGAGGA
SSR-0107064	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGUUACUGGACAACCGAGGCA
SSR-0107065	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUUACUGGACAACCGAGGCGA
SSR-0107066	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGACAACCGAGGCGGCUCA
SSR-0107067	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGACAACCGAGGCGGCUCUA
SSR-0107068	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGACAACCGAGGCGGCUCUUA

SSR-010706 9	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p. m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAAC CGAGG CGGCU CUUGG A
SSR-010707 0	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p. m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)} |CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN 1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCGG CUCUU GGACA CAGCA A
SSR-010707 1	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p. m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUCU UGGAC ACAGC AGGAC A
SSR-010707 2	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2 r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p .m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCUUG GACAC AGCAG GACAC A
SSR-010707 3	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p. m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)} |CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN 1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUGGA CACAG CAGGA CACCA A
SSR-010707 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(C)p. m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACAG CAGGA CACCA GCAGC A
SSR-010707 5	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p. m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGCA GCCCU UCCUA GAGCU A
SSR-010707 6	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p. m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCCU UCCUA GAGCU UAAGA A
SSR-010707 7	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p. m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)	UUCCU AGAGC UUAAG

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUCCGA
SSR-0107078	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUAGAGCUUAAGAUCCGAA
SSR-0107079	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUAGAGCUUAAGAUCCGAGA
SSR-0107080	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUAGAGCUUAAGAUCCGAGCA
SSR-0107081	ARN1{p.m(U)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UAGAGCUUAAGAUCCGAGCCA
SSR-0107082	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCUUAAGAUCCGAGCCAAUGA
SSR-0107083	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUAAGAUCCGAGCCAAUGAA
SSR-0107084	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUAAGAUCCGAGCCAAUGAGA
SSR-0107085	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGCCAAUGAGCCUGGAGCAA

SSR-0107086	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCGGGCCAGGAGGACCA
SSR-0107087	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCGGGCCAGGAGGAGACCCA
SSR-0107088	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCCACCUGUGAGCCUGCGACA
SSR-0107089	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCUGUGAGCCUGCGACCCA
SSR-0107090	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCCUUAUGUUGCAGGCGAGAA
SSR-0107091	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUUAUGUUGCAGGCGAGACA
SSR-0107092	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGUUGCAGGCGAGACCAUUAA
SSR-0107093	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUUGCAGGCGAGACCAUUACA
SSR-0107094	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)	GCAGGCGAGACCAUU

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACGUAA
SSR-0107095	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGCGAGACCAUUACGUAGAA
SSR-0107096	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCGAGACCAUUACGUAGACA
SSR-0107097	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUCCAGGAACUGGGAUGGCA
SSR-0107098	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGGAACUGGGAUGGCGGGAA
SSR-0107099	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGAACUGGGAUGGCGGGACA
SSR-0107100	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAACUGGGAUGGCGGACUA
SSR-0107101	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGAUGGCGGACUGGAUAA
SSR-0107102	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGGAUGGCGGGACUGGAUACA

SSR-010710 3	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAUGGCGGGACUGGAUACUA
SSR-010710 4	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGGCGGGACUGGAUACUGCA
SSR-010710 5	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGCGGGACUGGAUACUGCAA
SSR-010710 6	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUGGAUACUGCAGCCCGAGA
SSR-010710 7	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGAUACUGCAGCCCGAGGA
SSR-010710 8	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGAUACUGCAGCCCGAGGGA
SSR-010710 9	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUACCAGCUGAAUUACUGCA
SSR-010711 0	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUACCAGCUGAAUUACUGCAA
SSR-010711 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)	UGGCUGGCAGCCCAG

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCAUUA
SSR-0107112	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCUUUCCAUUCUGCCGUCUA
SSR-0107113	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUA
SSR-0107114	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUUCCAUUCUGCCGUCUUCA
SSR-0107115	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCGUCUUCAGCCUCCUCAAA
SSR-0107116	ARN1{p.m(C)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CGUCUUCAGCCUCCUCAAAGA
SSR-0107117	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCUUCAGCCUCCUCAAAGCA
SSR-0107118	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCUUCAGCCUCCUCAAAGCCA
SSR-0107119	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCCUCAAAGCCAACAAUCCA

SSR-010712 0	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCAAAGCCAACAAUCCUUGA
SSR-010712 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCAAAGCCAACAAUCCUUGGA
SSR-010712 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCAACAAUCCUUGGCCUGCA
SSR-010712 3	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUUGGCCUGCCAGUACCUCA
SSR-010712 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGCCAGUACCUCCUGUUGUA
SSR-010712 5	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUCCUGUUGUGUCCCUACUA
SSR-010712 6	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCCUGUUGUGUCCCUACUGA
SSR-010712 7	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUGUUGUGUCCCUACUGCA
SSR-010712 8	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)	CCUGUUGUGUCCCUA

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGCCA
SSR-0107129	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUGUGUCCCUACUGCCCGAAA
SSR-0107130	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGUCCCUACUGCCCGAAGGA
SSR-0107131	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCCUACUGCCCGAAGGCCCA
SSR-0107132	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCCUCUACCUGGAUCAUAAA
SSR-0107133	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUCUACCUGGAUCAUAAUA
SSR-0107134	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUCUACCUGGAUCAUAAUGA
SSR-0107135	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCUGGAUCAUAAUGGCAAUA
SSR-0107136	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGAUCAUAAUGGCAAUGUA

SSR-010713 7	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCAUAAUGGCAAUGUGGUCAA
SSR-010713 8	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGGCAAUGUGGUCAAGACGA
SSR-010713 9	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGCAAUGUGGUCAAGACGGA
SSR-010714 0	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAUGUGGUCAAGACGGAUGA
SSR-010714 1	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAUGUGGUCAAGACGGAUGUA
SSR-010714 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCAAGACGGAUGUGCCAGAA
SSR-010714 3	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGACGGAUGUGCCAGAUAUGA
SSR-010714 4	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACGGAUGUGCCAGAUAUGGA
SSR-010714 5	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)	GUGCCAGAUAUGGUG

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUGGAA
SSR-0107146	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUUGGAGUGAAGAGACCAAA
SSR-0107147	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAAGAGACCAAGAUGAAGUUA
SSR-0107148	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGACCAAGAUGAAGUUUCCCA
SSR-0107149	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUUCCCAGGCACAGGGCAUCA
SSR-0107150	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCACAGGGCAUCUGUGACUA
SSR-0107151	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGUGACUGGAGGCAUCAGAA
SSR-0107152	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUGGAGGCAUCAGAUUCCUA
SSR-0107153	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCCAACAACCACCUGGCAAA

SSR-0107154	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCCAACAACCACCUGGCAAUA
SSR-0107155	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAACCACCUGGCAAUAUGAA
SSR-0107156	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AACCACCUGGCAAUAUGACUA
SSR-0107157	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCACCUGGCAAUAUGACUCA
SSR-0107158	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACCUGGCAAUAUGACUCACA
SSR-0107159	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGACCCAAAUGGGCACUUUCA
SSR-0107160	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCAAAUGGGCACUUUCUUGUA
SSR-0107161	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAAUGGGCACUUUCUUGUCA
SSR-0107162	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)	AAUGGGCACUUUCUU

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCUGA
SSR-0107163	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGGGCACUUUCUUGUCUGAA
SSR-0107164	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGCACUUUCUUGUCUGAGA
SSR-0107165	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUAUUCCAGGUUGGCUGAUGA
SSR-0107166	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUUCCAGGUUGGCUGAUGUGA
SSR-0107167	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGCUGAUGUGUUGGGAGAUA
SSR-0107168	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAUGGGUAAAGCGUUUCUA
SSR-0107169	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGUAAAGCGUUUCUUCUAA
SSR-0107170	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUAAAGCGUUUCUUCUAAAA

SSR-010717 1	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGCAUGAUUUCCUGCCCUAA
SSR-010717 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCAUGAUUUCCUGCCCUAAGA
SSR-010717 3	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAUGAUUUCCUGCCCUAAGUA
SSR-010717 4	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGAUUUCCUGCCCUAAGUCA
SSR-010717 5	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGAUUUCCUGCCCUAAGUCCA
SSR-010717 6	ARN1{p.m(U)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUCCUGCCCUAAGUCCUGUGA
SSR-010717 7	ARN1{p.m(C)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUAAGUCCUGUGAGAAGAUGA
SSR-010717 8	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUGUGAGAAGAUGUCAGGA
SSR-010717 9	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)	AGAUGUCAGGGACUA

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGGAGA
SSR-0107180	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGUCAGGGACUAGGGAGGGA
SSR-0107181	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGGGACUAGGGAGGGGAGGGA
SSR-0107182	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACUAGGGAGGGAGGAGGGGA
SSR-0107183	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCAGAGAAAAAUUACUUAGA
SSR-0107184	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGAGAAAAAUUACUUAGCCUA
SSR-0107185	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCCUCUCCCAAGAUGAGAAA
SSR-0107186	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCCUCUCCCAAGAUGAGAAAA
SSR-0107187	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAGAUGAGAAAGUCCUCAAA

SSR-010718 8	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAAAGUCCUCAAGUGAGGA
SSR-010718 9	ARN1{p.m(G)[sp].m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GUCCAGCAGGCUUGAAGCAGA
SSR-010719 0	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGCAGGCUUGAAGCAGGGUAA
SSR-010719 1	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGCUUGAAGCAGGGUAAGCA
SSR-010719 2	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCUUGAAGCAGGGUAAGCAA
SSR-010719 3	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCAGGGUAAGCAGGCUGGCCA
SSR-010719 4	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGGCUGGCCCAGGGUAAGGA
SSR-010719 5	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGCUGGCCCAGGGUAAGGGA
SSR-010719 6	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)	GGCCCAGGGUAAGGG

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGUUA
SSR-0107197	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUAAGGGCUGUUGAGGUACA
SSR-0107198	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGGAAGGUCAAGAGGGAGAUA
SSR-0107199	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGUCAAGAGGGAGAUGGGCA
SSR-0107200	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGGAGAUGGGCAAGGCGCUA
SSR-0107201	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGGAGAUGGGCAAGGCGCUGA
SSR-0107202	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAUGGGCAAGGCGCUGAGA
SSR-0107203	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGGCGCUGAGGGAGGAUGCA
SSR-0107204	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGCGCUGAGGGAGGAUGCUA

SSR-010720 5	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGCGC UGAGG GAGGA UGCUU A
SSR-010720 6	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCGCU GAGGG AGGAU GCUUA A
SSR-010720 7	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAGAA ACAGG AGUCA GGAAA A
SSR-010720 8	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAAAC AGGAG UCAGG AAAAU A
SSR-010720 9	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AACAG GAGUC AGGAA AAUGA A
SSR-010721 0	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGAG UCAGG AAAAU GAGGC A
SSR-010721 1	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGUC AGGAA AAUGA GGCAC A
SSR-010721 2	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGAA AAUGA GGCAC UAAGC A
SSR-010721 3	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}	AAAUG AGGCA CUAAG

	|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUAAA
SSR-0107214	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAUGAGGCACUAAGCCUAAGA
SSR-0107215	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUGAGGCACUAAGCCUAAGAA
SSR-0107216	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGGCACUAAGCCUAAGAAGA
SSR-0107217	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGGCACUAAGCCUAAGAAGUA
SSR-0107218	ARN1{p.m(G)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCACUAAGCCUAAGAAGUUCA
SSR-0107219	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCUAAGAAGUUCCCUGGUUUA
SSR-0107220	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGAAGUUCCCUGGUUUUCA
SSR-0107221	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCCACUGGGAGACAAGCAUUA

SSR-0107222	ARN1{p.m(C)[sp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCACUGGGAGACAAGCAUUUA
SSR-0107223	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACUGGGAGACAAGCAUUUAA
SSR-0107224	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGAGACAAGCAUUUAUACA
SSR-0107225	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGGAGACAAGCAUUUAUACUA
SSR-0107226	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAGACAAGCAUUUAUACUUA
SSR-0107227	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUUUCUUAAUAAAAAGGAGA
SSR-0107228	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAGGAGAAAGAAAAUCAACAA
SSR-0107229	ARN1{p.m(G)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAGAAAGAAAAUCAACAAAA
SSR-0107230	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)	GAAAGAAAAUCAACA

	}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAUGUA
SSR-0107231	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAAGAAAAUCAACAAAUGUGA
SSR-0107232	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGAAAAUCAACAAAUGUGAGA
SSR-0107233	ARN1{p.m(A)[sp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AACAAAUGUGAGUCAUAAAGA
SSR-0107234	ARN1{p.m(A)[sp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAAAUGUGAGUCAUAAAGAA
SSR-0107235	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGUGAGUCAUAAAGAAGGGUA
SSR-0107236	ARN1{p.m(U)[sp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGAGUCAUAAAGAAGGGUUAA
SSR-0107237	ARN1{p.m(G)[sp].m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGUCAUAAAGAAGGGUUAGA
SSR-0107238	ARN1{p.m(A)[sp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)[sp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AGUCAUAAAGAAGGGUUAGGA

SSR-010723 9	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(G)p. m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCAUA AAGAA GGGUU AGGGU A
SSR-010724 0	ARN1{p.m(A)[sp].m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p. m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AUAAA GAAGG GUUAG GGUGA A
SSR-010724 1	ARN1{p.m(U)[sp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(A)p. m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UAAAG AAGGG UUAGG GUGAU A
SSR-010724 2	ARN1{p.m(C)[sp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p. m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAACA GUUCU UCAAG UGUAC A
SSR-010799 9	ARN1{p.m(U)[sp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p. m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[sp].m(A) }|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,AR N1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUU CCAUU CUGCC GUCUU A
SSR-010800 1	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G) p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m (A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCCUU CCAUU CUGCC GUCUU A
SSR-010804 5	ARN1{p.m(A)[Ssp].m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A) p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(C)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACCAG UCGUC CCAGA AUAAC A
SSR-010804 6	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A) p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCGUC CCAGA AUAAC UCAUC A
SSR-010804 7	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.[fl 2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(C) p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[Ssp].m	GGAGG UCAUC AGCUU

	(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGCUAA
SSR-0108048	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAUCAGCUUUGCUACUGUCAA
SSR-0108049	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAAGUCUGGUGUCCUGAAA
SSR-0108050	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GCAGGCGAGACCAUUACGUAA
SSR-0108051	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UCUUUCCAUUCUGCCGUCUUA
SSR-0108052	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGGAUCAUAAUGGCAAUGUA
SSR-0108053	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUUGGAGUGAAGAGACCAAA
SSR-0108054	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGUGACUGGAGGCAUCAGAA
SSR-0108055	ARN1{p.m(A)[Ssp].m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACUGGAGGCAUCAGAUUCCUA

SSR-0108056	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCAAAUGGGCACUUUCUUGUA
SSR-0108057	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAAAUGGGCACUUUCUUGUCA
SSR-0108058	ARN1{p.m(A)[Ssp].m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	AAUGGGCACUUUCUUGUCUGA
SSR-0108059	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGCACUUUCUUGUCUGAGA
SSR-0108060	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UUAUUCCAGGUUGGCUGAUGA
SSR-0108061	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAGAUGGGUAAAGCGUUUCUA
SSR-0108062	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGUAAAGCGUUUCUUCUAA
SSR-0108063	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGUAAAGCGUUUCUUCUAAAA
SSR-0108064	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(	CAAGAUGAGAAAGUC

	A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUCAAA
SSR-0108065	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAAACAGGAGUCAGGAAAAUA
SSR-0108066	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCACUGGGAGACAAGCAUUUA
SSR-0108067	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(G)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CACUGGGAGACAAGCAUUUAA
SSR-0108068	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(G)p.m(G)p.m(G)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGGGAGACAAGCAUUUAUAC A
SSR-0108069	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAGACAAGCAUUUAUACUUA
SSR-0108070	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(G)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GGAGAAAGAAAAUCAACAAAA
SSR-0108071	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.[fl2r](A)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.m(G)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GAAAGAAAAUCAACAAAUGUA
SSR-0108072	ARN1{p.m(A)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(U)p.[fl2r](G)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1, ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAAAUGUGAGUCAUAAAGAA

SSR-010807 3	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(A)p.m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(A)p.m(C)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CAACAGUUCUUCAAGUGUACA
SSR-010807 4	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(A)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CCAGAAUAACUCAUCCUCCAA
SSR-010807 5	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(U)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUGUCACAGACUCCACUUCAA
SSR-010807 6	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](C)p.[fl2r](U)p.m(C)p.m(C)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(A)p.m(G)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	UGUCACAGACUCCACUUCAGA
SSR-010807 7	ARN1{p.m(C)[Ssp].m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](U)p.m(U)p.[fl2r](G)p.[fl2r](A)p.[fl2r](G)p.m(G)p.m(A)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(C)p.m(G)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	CUUUGCUUGAGGAUCUUCCGA
SSR-010807 8	ARN1{p.m(G)[Ssp].m(A)p.m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.m(A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	GACAAGCAUUUAUACUUUCUA
SSR-010807 9	ARN1{p.m(A)[Ssp].m(C)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(C)p.[fl2r](A)p.m(U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](A)p.m(U)p.m(A)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2.0	ACAAGCAUUUAUACUUUCUUA

[0475] Notas:

[0476] Dicho lenguaje de notación se describe en Zhang, T. et. al. *Chem. Inf. Model.* 2012, 52, 10, 2796–2806 y Milton, J. et ál. *J. Chem. Inf. Model.* 2017, 57, 6, 1233–1239. Descripción, Secuencia Base y Estereoquímica/Enlace, debido a su longitud, se pueden dividir en múltiples líneas en la Tabla 1. A menos que se especifique lo contrario, todos los oligonucleótidos en la Tabla 1 son de cadena simple. Como aprecian los expertos en la técnica, las unidades de nucleósido no están modificadas y contienen nucleobases no modificadas y azúcares 2'-desoxi a

menos que se indique lo contrario (por ejemplo, con r, m, etc.); los enlaces, a menos que se indique lo contrario, son enlaces fosfato naturales; y los grupos ácidos/básicos pueden existir independientemente en sus formas de sal. Si no se especifica un azúcar, el azúcar es un azúcar de ADN natural; y si no se especifica un enlace internucleotídico, el enlace internucleotídico es un enlace fosfato natural. Restos y modificaciones:

[0477] m: 2'-OMe;

[0478] f o fl2r: 2'-F;

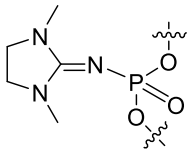
[0479] O, PO o p: fosfodiéster (fosfato). Puede ser un enlace o ser un grupo terminal (o un componente de este), por ejemplo, un enlace entre un enlazador y una cadena de oligonucleótido, un enlace internucleotídico (un enlace fosfato natural), etc. Los fosfodiésteres se indican típicamente con "O" en la columna Estereoquímica/Enlace y típicamente no se marcan en la columna Descripción (si es un grupo final, por ejemplo, un grupo de extremo 5', se indica en la Descripción y típicamente no en Estereoquímica/Enlace); si no se indica ningún enlace en la columna Descripción, típicamente es un fosfodiéster a menos que se indique lo contrario. Tenga en cuenta que un enlace de fosfato entre un enlazador (por ejemplo, L001) y una cadena de oligonucleótidos puede no estar marcado en la columna Descripción, pero puede indicarse con "O" en la columna Estereoquímica/Enlace;

[0480] *, PS: Fosforotioato. Puede ser un grupo terminal (si es un grupo terminal, por ejemplo, un grupo de extremo 5', se indica en la Descripción y típicamente no en Estereoquímica/Enlace), o un enlace, por ejemplo, un enlace entre el enlazador (por ejemplo, L001) y una cadena de oligonucleótido, un enlace internucleotídico (un enlace internucleotídico de fosforotioato), etc.;

[0481] *R*, *R*p o Rsp: Fosforotioato en la configuración *R*p. Tenga en cuenta que * R en la Descripción indica un único enlace fosforotioato en la configuración *R*p;

[0482] *S*, *S*p o Ssp: Fosforotioato en la configuración *S*p. Tenga en cuenta que * S en la Descripción indica un único enlace fosforotioato en la configuración *S*p;

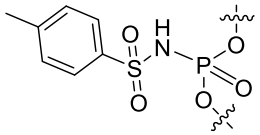
X: fosforotioato estereoaleatorio o fosforil guanidina;

n001:  ;

nX: n001 estereoaleatorio;

nR o n001R o [n001R]: n001 en configuración Rp;

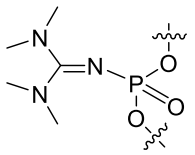
nS o n001S o [n001S]: n001 en configuración Sp;

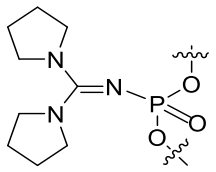
n002:  ;

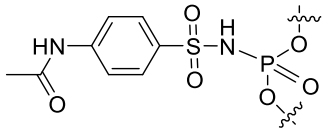
nX: n002 estereoaleatorio;

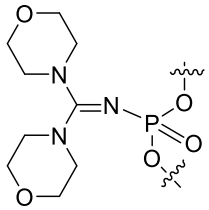
nR o n002R: n002 en configuración Rp;

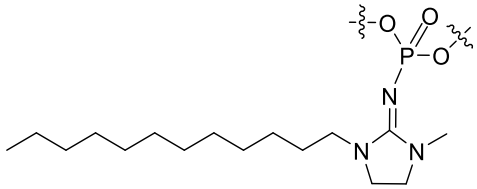
nS o n002S: n002 en configuración Sp;

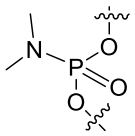
n003:  ;
nX: n003 estereoaleatorio;
nR o n003R: n003 en configuración Rp;
nS o n003S: n003 en configuración Sp;

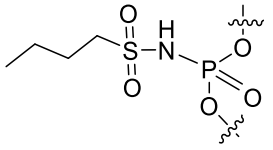
n004:  ;
nX: n004 estereoaleatorio;
nR o n004R: n004 en configuración Rp;
nS o n004S: n004 en configuración Sp;

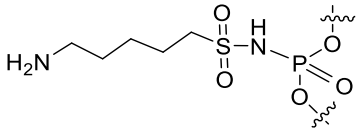
n006:  ;
nX: n006 estereoaleatorio;
nR o n006R: n006 en configuración Rp;
nS o n006S: n006 en configuración Sp;

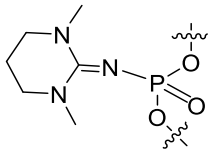
n008:  ;
nX: n008 estereoaleatorio;
nR o n008R: n008 en configuración Rp;
nS o n008S: n008 en configuración Sp;

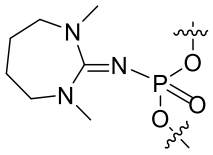
n009:  ;
nX: n009 estereoaleatorio;
nR o n009R: n009 en configuración Rp;
nS o n009S: n009 en configuración Sp;

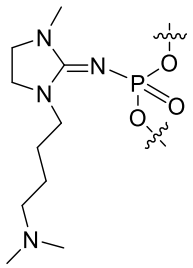
n012:  ;
nX: n012 estereoaleatorio;
nR o n012R: n012 en configuración Rp;
nS o n012S: n012 en configuración Sp;

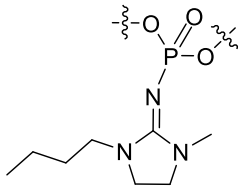
n020:  ;
nX: n020 estereoaleatorio;
nR o n020R: n020 en configuración Rp;
nS o n020S: n020 en configuración Sp;

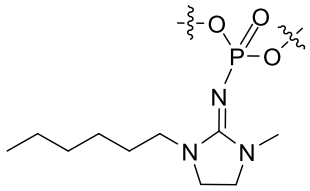
n021:  ;
nX: n021 estereoaleatorio;
nR o n021R: n021 en configuración Rp;
nS o n021S: n021 en configuración Sp;

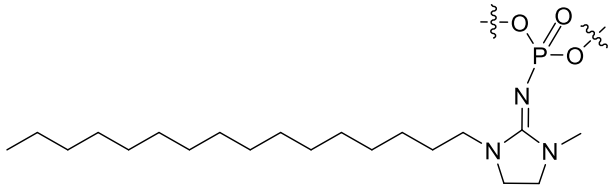
n025:  ;
nX: n025 estereoaleatorio;
nR o n025R: n025 en configuración Rp;
nS o n025S: n025 en configuración Sp;

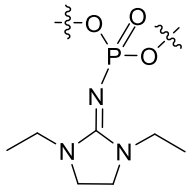
n026:  ;
nX: n026 estereoaleatorio;
nR o n026R: n026 en configuración Rp;
nS o n026S: n026 en configuración Sp;

n029:  ;
nX: n029 estereoaleatorio;
nR o n029R: n029 en configuración Rp;
nS o n029S: n029 en configuración Sp;

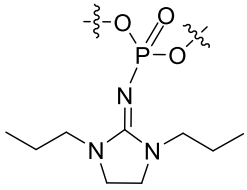
n030:  ;
nX: n030 estereoaleatorio;
nR o n030R: n030 en configuración Rp;
nS o n030S: n030 en configuración Sp;

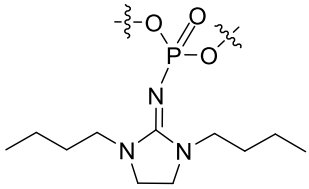
n031:  ;
nX: n031 estereoaleatorio;
nR o n031R: n031 en configuración Rp;
nS o n031S: n031 en configuración Sp;

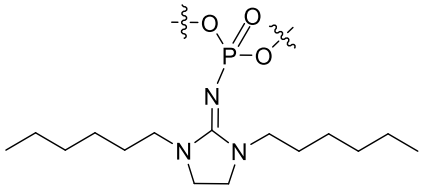
n033:  ;
nX: n033 estereoaleatorio;
nR o n033R: n033en configuración Rp;
nS o n033S: n033 en configuración Sp;

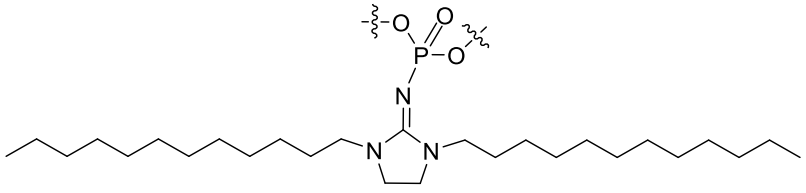
n034:  ;

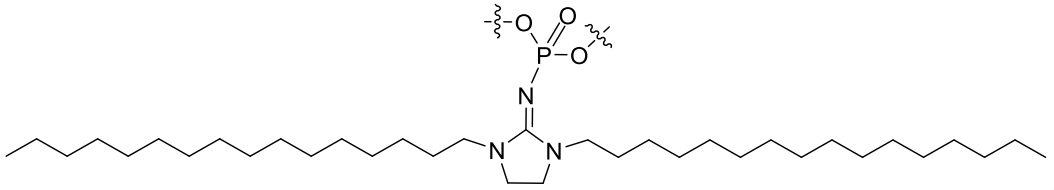
nX: n034 estereoaleatorio;
nR o n034R: n034en configuración Rp;
nS o n034S: n034 en configuración Sp;

n035:  ;
nX: n035 estereoaleatorio;
nR o n035R: n035en configuración Rp;
nS o n035S: n035 en configuración Sp;

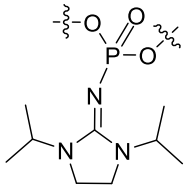
n036:  ;
nX: n036 estereoaleatorio;
nR o n036R: n036en configuración Rp;
nS o n036S: n036 en configuración Sp;

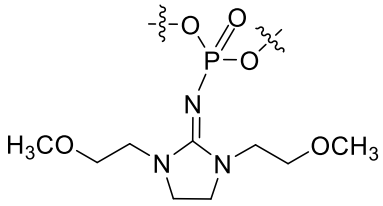
n037:  ;
nX: n037 estereoaleatorio;
nR o n037R: n037en configuración Rp;
nS o n037S: n037 en configuración Sp;

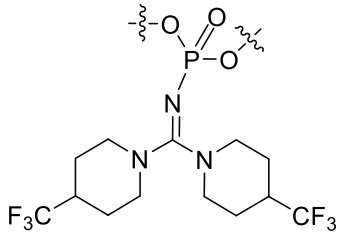
n039:  ;
nX: n039 estereoaleatorio;
nR o n039R: n039 en configuración Rp;
nS o n039S: n039 en configuración Sp;

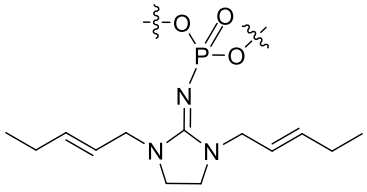
n040:  ;
nX: n040 estereoaleatorio;

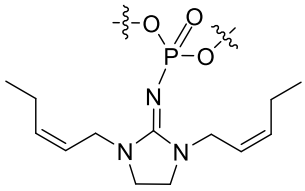
nR o n040R: n040en configuración Rp;
nS o n040S: n040 en configuración Sp;

n041:  ;
nX: n041 estereoaleatorio;
nR o n041R: n041en configuración Rp;
nS o n041S: n041 en configuración Sp;

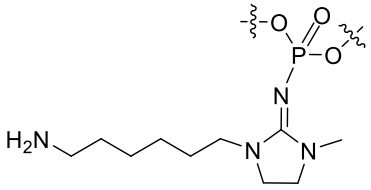
n043: 
nX: n043 estereoaleatorio;
nR o n043R: n043 en configuración Rp;
nS o n043S: n043 en configuración Sp;

n045: 
nX: n045 estereoaleatorio;
nR o n045R: n045 en configuración Rp;
nS o n045S: n045 en configuración Sp;

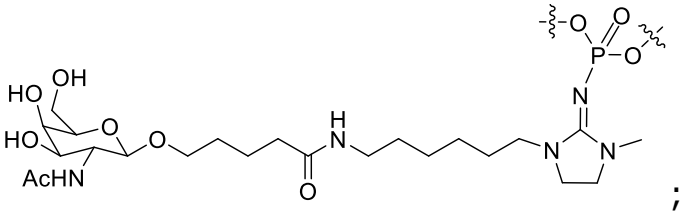
n046:  ;
nX: n046 estereoaleatorio;
nR o n046R: n046en configuración Rp;
nS o n046S: n046 en configuración Sp;

n047:  ;

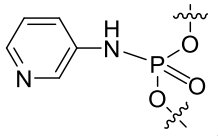
nX: n047 estereoaleatorio;
nR o n047R: n047en configuración Rp;
nS o n047S: n047 en configuración Sp;

n051:  ;

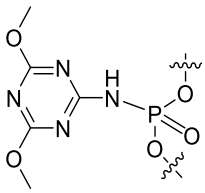
nX: n051 estereoaleatorio;
nR o n051R: n051en configuración Rp;
nS o n051S: n051 en configuración Sp;

n052:  ;

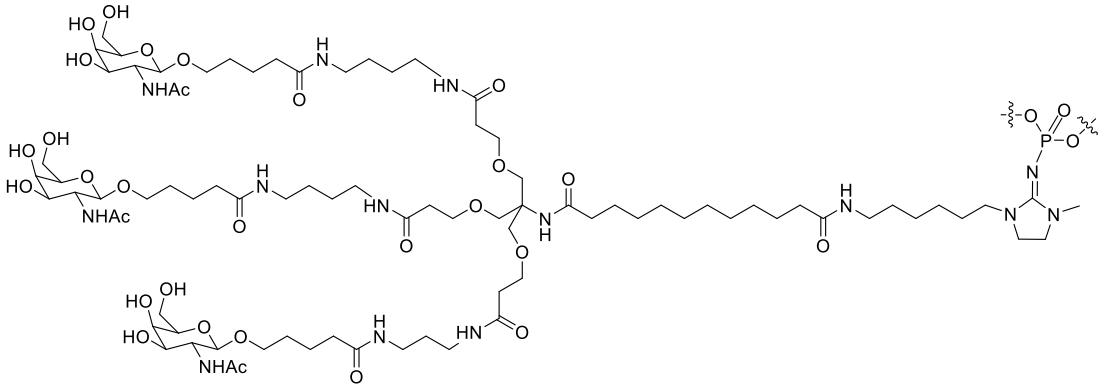
nX: n052 estereoaleatorio;
nR o n052R: n052en configuración Rp;
nS o n052S: n052 en configuración Sp;

n054:  ;

nX: n054 estereoaleatorio;
nR o n054R: n054 en configuración Rp;
nS o n054S: n054 en configuración Sp;

n055:  ;

nX: n055 estereoaleatorio;
nR o n055R: n055 en configuración Rp;
nS o n055S: n055 en configuración Sp;

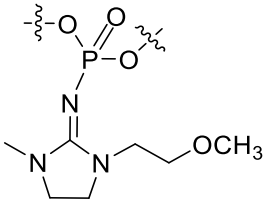


n057:

nX: n057 estereoaleatorio;

nR o n057R: n057 en configuración Rp;

nS o n057S: n057 en configuración Sp;

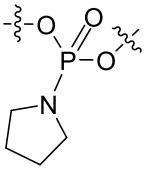


n058:

nX: n058 estereoaleatorio;

nR o n058R: n058 en configuración Rp;

nS o n058S: n058 en configuración Sp;

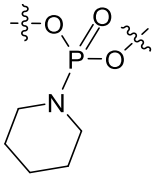


n060:

nX: n060 estereoaleatorio;

nR o n060R: n060 en configuración Rp;

nS o n060S: n060 en configuración Sp;

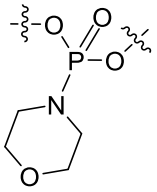


n061:

nX: n061 estereoaleatorio;

nR o n061R: n061 en configuración Rp;

nS o n061S: n061 en configuración Sp;

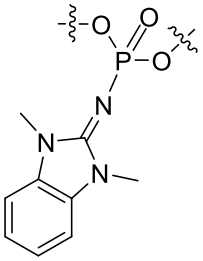


n062:

nX: n062 estereoaleatorio;

nR o n062R: n062 en configuración Rp;

nS o n062S: n062 en configuración Sp;

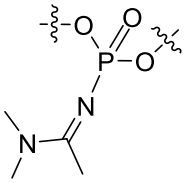


n065:

nX: n065 estereoaleatorio;

nR o n065R: n065 en configuración Rp;

nS o n065S: n065 en configuración Sp;

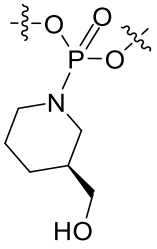


n066:

nX: n066 estereoaleatorio;

nR o n066R: n066 en configuración Rp;

nS o n066S: n066 en configuración Sp;

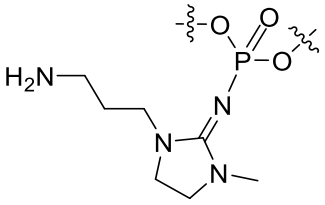


n068:

nX: n068 estereoaleatorio;

nR o n068R: n068 en configuración Rp;

nS o n068S: n068 en configuración Sp;

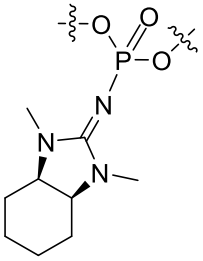


n069:

nX: n069 estereoaleatorio;

nR o n069R: n069 en configuración Rp;

nS o n069S: n069 en configuración Sp;

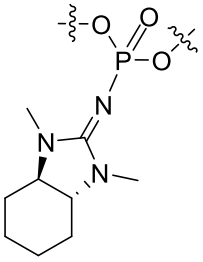


n070:

nX: n070 estereoaleatorio;

nR o n070R: n070 en configuración Rp;

nS o n070S: n070 en configuración Sp;

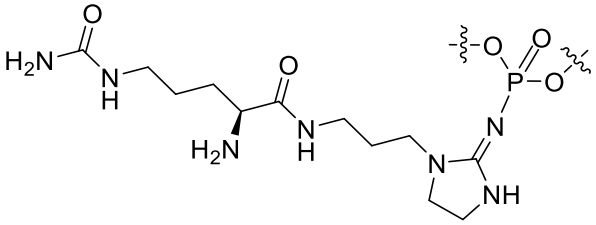


n071:

nX: n071 estereoaleatorio;

nR o n071R: n071 en configuración Rp;

nS o n071S: n071 en configuración Sp;

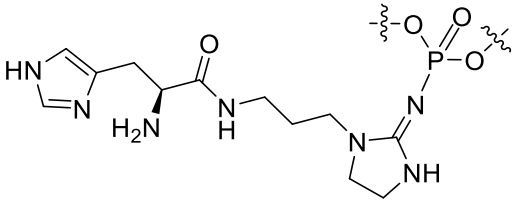


n072:

nX: n072 estereoaleatorio;

nR o n072R: n072 en configuración Rp;

nS o n072S: n072 en configuración Sp;

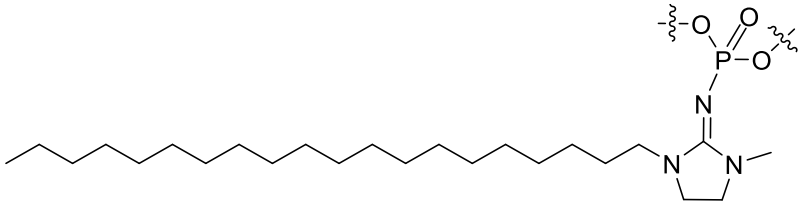


n073:

nX: n073 estereoaleatorio;

nR o n073R: n073 en configuración Rp;

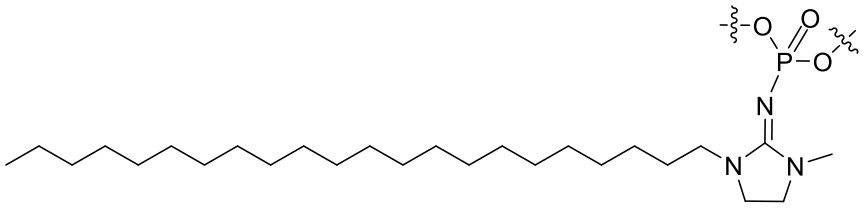
nS o n073S: n073 en configuración Sp;



;

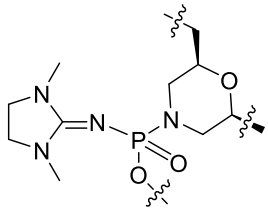
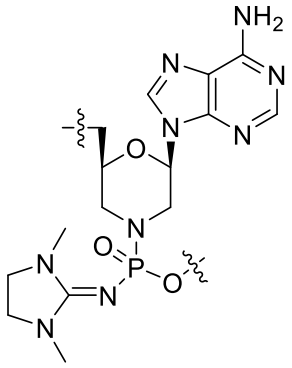
nX: n076 estereoaleatorio;

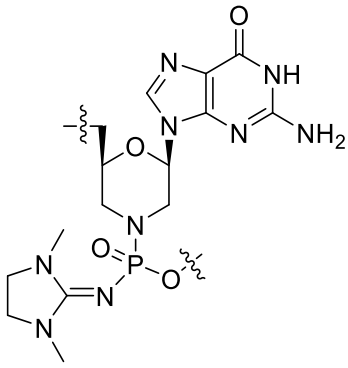
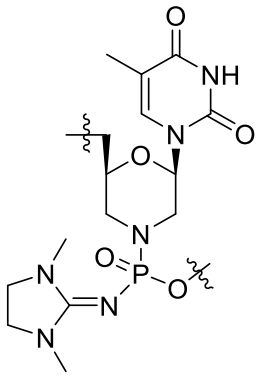
nR o n076R: n076en configuración Rp;
nS o n076S: n076 en configuración Sp;

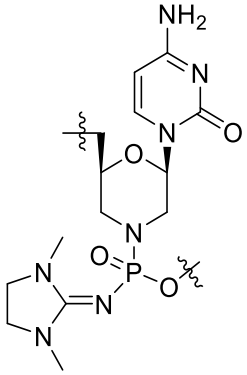
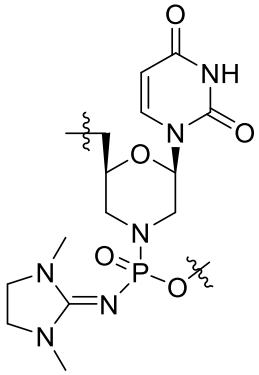

;

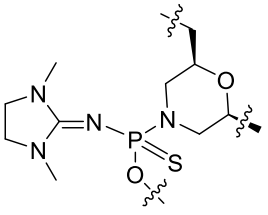
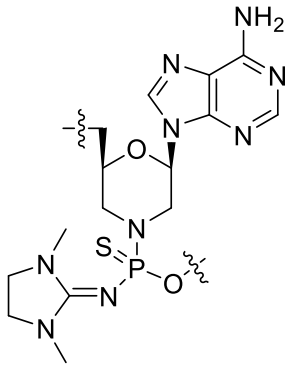
nX: n077 estereoaleatorio;
nR o n077R: n077en configuración Rp;
nS o n077S: n077 en configuración Sp;

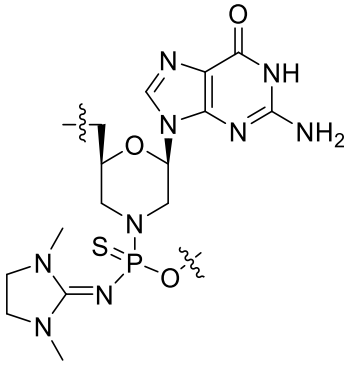
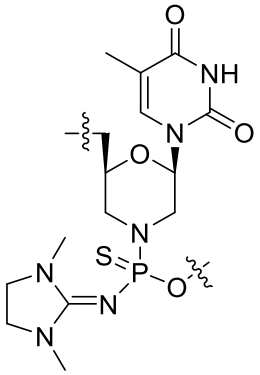
X: fosforotioato estereoaleatorio o fosforil guanidina;

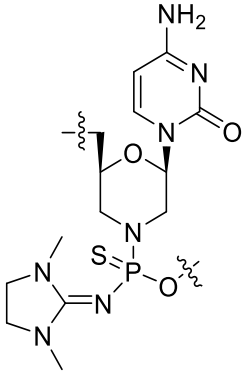
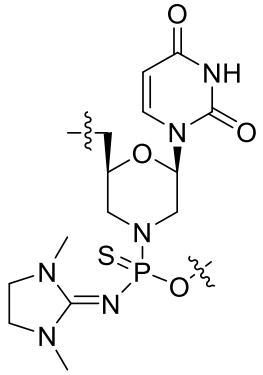
sm01n001:  (por ejemplo, Asm01n001:  ;

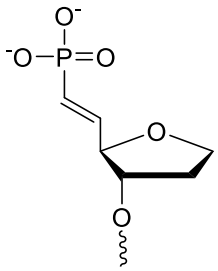
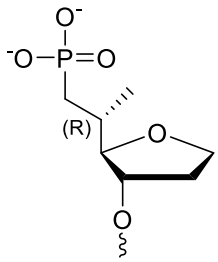
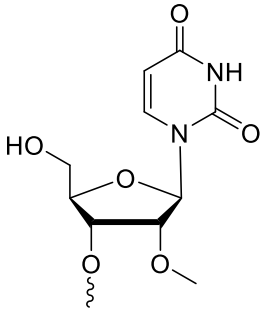
Gsm01n001:  ; Tsm01n001:  ;

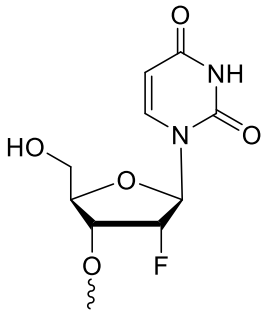
Csm01n001:  Usm01n001: );

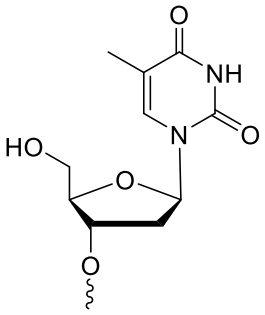
sm01*n001:  (por ejemplo, Asm01*n001:  ;

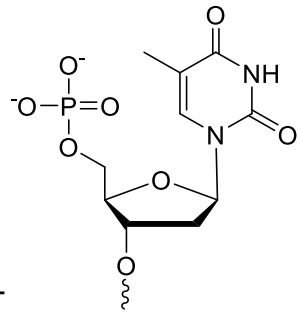
Gsm01*n001:  ; Tsm01*n001:  ;

Csm01*n001:  Usm01*n001: );

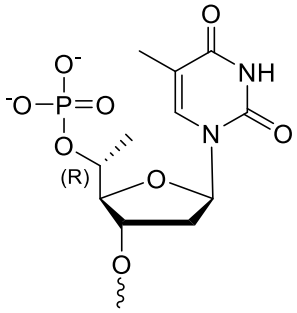
L026  ; L027  ; mU  ;

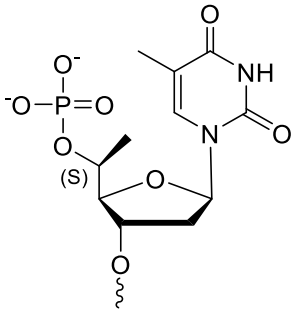


fU ; 

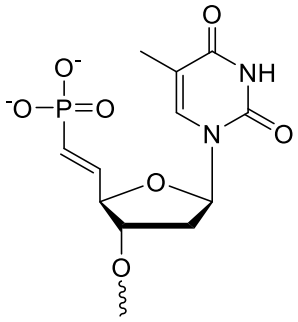
dT ; 

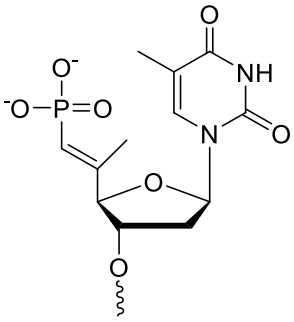
POdT o PO4-dT ;



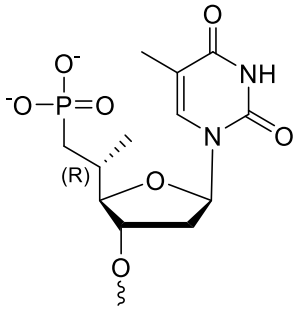
PO5MRdT ; 

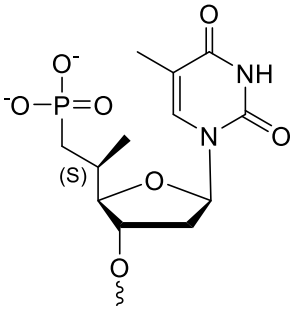
PO5MSdT ;



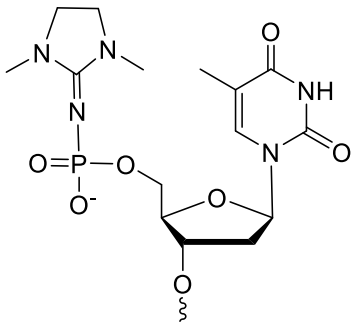
VPdT ; 

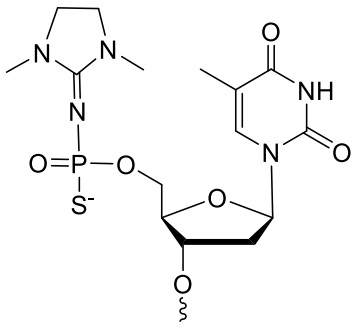
5mvpdT ;

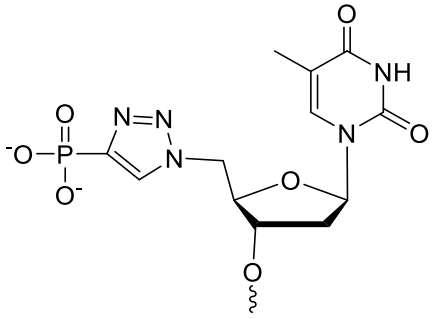


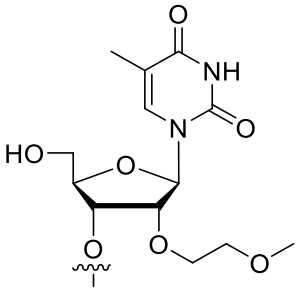
5mrpdT o p[Rm5d5m]T ; 

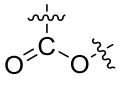
5mspdT ;

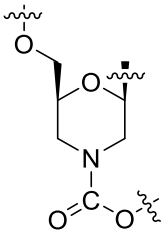


PNdT ;  SPNdT ;



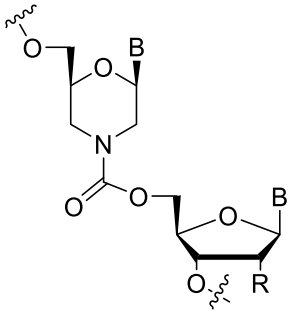
5ptzdT ;  Teo ;

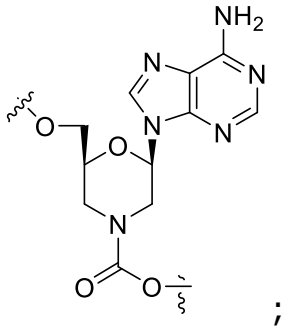
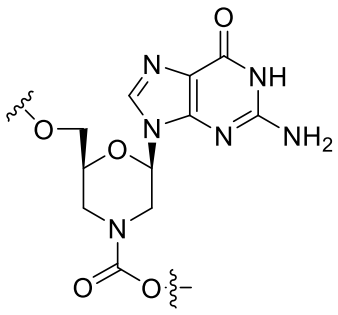
n013:  , en donde –C(O)– está unido a nitrógeno;

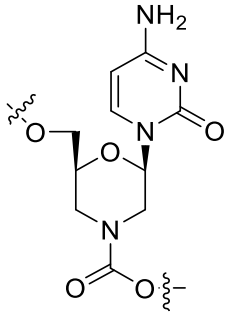


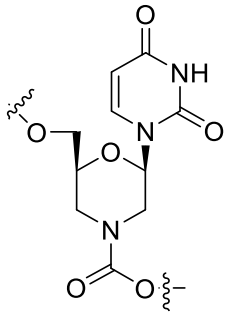
sm01n013: ;

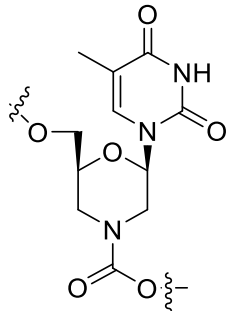
es decir, enlace internucleotídico de carbamato de morfolina (sm01n013)

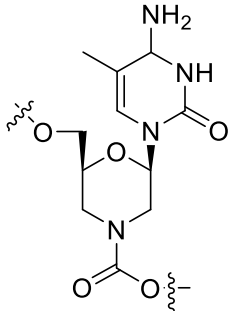


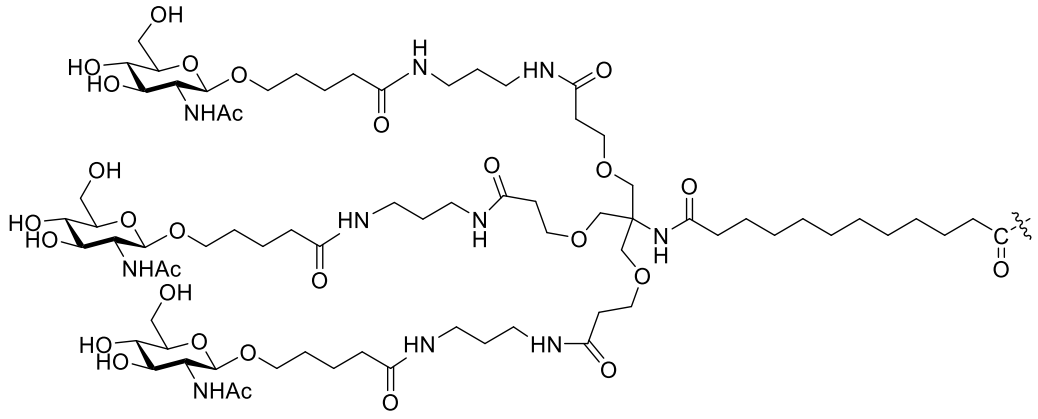
; Asm01n013  ; Gsm01n013:  ;



Csm01n013: ; Usm01n013:  ; Tsm01n013:

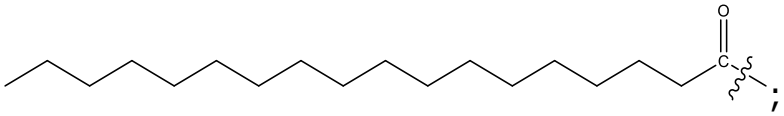


; m5Csm01n013:  ; Mod001:



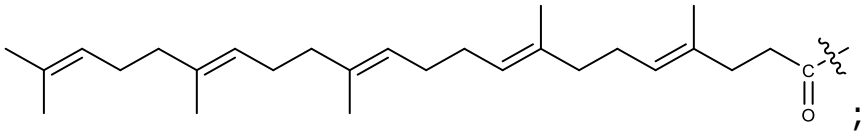
;

Mod015:



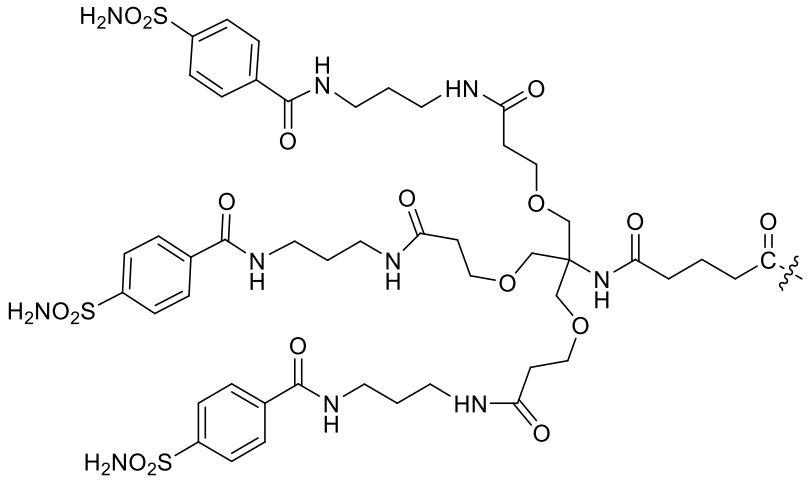
;

Mod020:



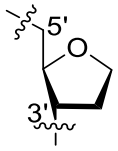
;

Mod029:

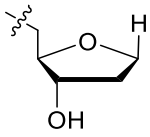


;

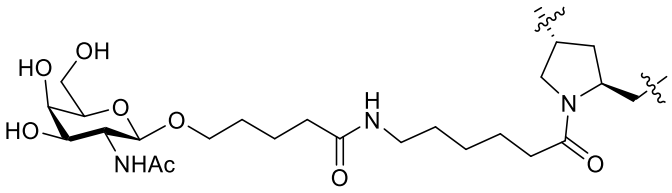
[0483] L001 : −NH−$(CH_2)_6$− enlazador (enlazador C6, enlazador C6 amina o enlazador C6 amino), conectado a Mod (por ejemplo, Mod001) a través de −NH−, y, en el caso de, por ejemplo, WV-38061, el extremo 5’ de la cadena de oligonucleótidos a través de un enlace fosfato (O o PO). Por ejemplo, en WV-38061, L001 está conectado a Mod001 a través de –NH− (formando un grupo amida –C(O)−NH−), y está conectado a la cadena de oligonucleótidos a través de un enlace fosfato (O).

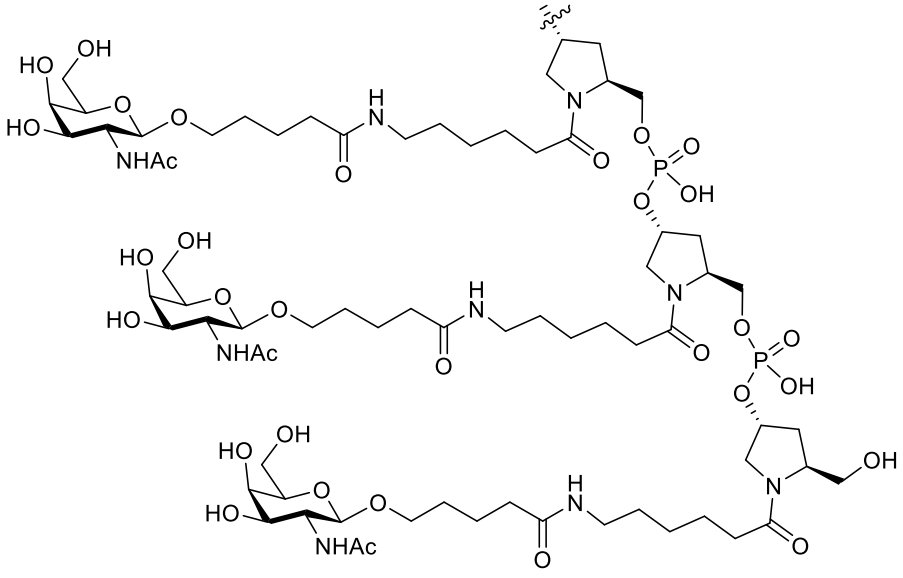
[0484] L010:  . En algunas modalidades, cuando L010 está presente en el medio de un oligonucleótido, está unido a enlaces internucleotídicos como otros azúcares (por ejemplo, azúcares de ADN), por ejemplo, su carbono 5’ está conectado a otra unidad (por ejemplo, 3’ de un azúcar) y su carbono 3’ está conectado a otra unidad (por ejemplo, un carbono 5’ de un carbono) independientemente, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p)));

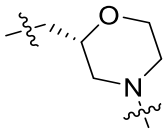
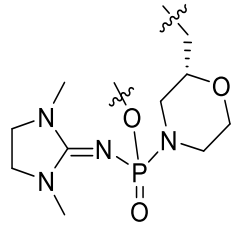
[0485] L012:−$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$−. Cuando L012 está presente en el medio de un oligonucleótido, cada uno de sus dos extremos está unido independientemente a un enlace internucleotídico (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p)));

[0486] L022:  , en donde L022 está conectado al resto de una molécula a través de un fosfato a menos que se indique lo contrario;

[0487] L023: HO−$(CH_2)_6$−, en donde CH_2 está conectado al resto de una molécula a través de un fosfato a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, en WV-42644 (en donde el **O** en OnRnRnRnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSSSSnRSSnR indica un enlace fosfato que conecta L023 al resto de la molécula);

[0488] L025:  , en donde el sitio de conexión −CH_2− se utiliza como un sitio de conexión C5 de un azúcar (por ejemplo, un azúcar de ADN) y está conectado a otra unidad (por ejemplo, 3' de un azúcar), y el sitio de conexión en el anillo se utiliza como un sitio de conexión C3 y está conectado a otra unidad (por ejemplo, un carbono 5' de un carbono), cada uno de los cuales es independientemente, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p))). Cuando L025 está en el extremo a 5' sin ninguna modificación, su sitio de conexión −CH_2− está unido a −OH. Por ejemplo, L025L025L025− en varios oligonucleótidos tiene la estructura de


(puede existir como varias formas de sal) y está conectado al carbono 5' de una cadena de oligonucleótidos a través de un enlace como se indica (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p)));

L016:  . en donde L016 está conectado al resto de una molécula a través de un fosfato a menos que se indique lo contrario; L016 se utiliza con n001 para formar L016n001, que tiene la estructura de  .

Longitudes de oligonucleótidos de cadena doble

[0489] Como aprecian los expertos en la técnica, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden ser de varias longitudes para proporcionar las propiedades y/o actividades deseadas para varios usos. Muchas tecnologías para evaluar, seleccionar y/u optimizar la longitud de los oligonucleótidos están disponibles en la técnica y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. Como se demuestra en la presente, en muchas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE tienen longitudes adecuadas para hibridarse con sus dianas y reducir los niveles de sus dianas y/o un producto codificado de estos. En algunas modalidades, un oligonucleótido es lo suficientemente largo como para reconocer un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARNm de INHBE). En algunas modalidades, un oligonucleótido es lo suficientemente largo como para distinguir entre un ácido nucleico diana y otros ácidos nucleicos (por ejemplo, un ácido nucleico que tiene una secuencia base que no es INHBE) para reducir los efectos fuera de la diana. En algunas modalidades, un oligonucleótido cs que se dirige a INHBE es lo suficientemente corto como para reducir la complejidad de fabricación o producción y para reducir el costo de los productos.

[0490] En algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido tiene una longitud de aproximadamente 10-500 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 10-500 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 10-50 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 15-50 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 22 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases de longitud. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 18 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 19 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 20 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de

aproximadamente 21 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 22 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 23 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 24 nucleobases. En algunas modalidades, una secuencia base tiene una longitud de aproximadamente 25 nucleobases. En algunas modalidades, cada nucleobase es A, T, C, G, U opcionalmente sustituido o un tautómero opcionalmente sustituido de A, T, C, G o U.

Enlaces internucleotídicos de oligonucleótidos de cadena doble

[0491] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden modificaciones de bases, modificaciones de azúcar y/o modificaciones de enlaces internucleotídicos. Se pueden utilizar diversos enlaces internucleotídicos de acuerdo con la presente descripción para unir unidades que comprenden nucleobases, por ejemplo, nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden uno o más enlaces internucleotídicos modificados y uno o más enlaces fosfato naturales. Como es ampliamente conocido por los expertos en la técnica, los enlaces de fosfato naturales se encuentran ampliamente en las moléculas de ADN y ARN naturales; tienen la estructura de −OP(O)(OH)O−, conectan los azúcares en los nucleósidos en el ADN y el ARN, y pueden estar en varias formas de sal, por ejemplo, a pH fisiológico (aproximadamente 7,4), los enlaces de fosfato naturales existen predominantemente en formas de sal con el anión siendo $-OP(O)(O^{-})O-$. Un enlace internucleotídico modificado, o un enlace fosfato no natural, es un enlace internucleotídico que no es un enlace fosfato natural o una forma de sal del mismo. Los enlaces internucleotídicos modificados, dependiendo de sus estructuras, también pueden estar en sus formas de sal. Por ejemplo, como aprecian los expertos en la técnica, los enlaces internucleotídicos de fosforotioato que tienen la estructura de −OP(O)(SH)O− pueden estar en varias formas de sal, por ejemplo, a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) con el anión siendo $-OP(O)(S^{-})O-$.

[0492] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico que es un enlace internucleotídico modificado, por ejemplo, fosforotioato, fosforoditioato, metilfosfonato, fosforoamidato, tiofosfato, 3'-tiofosfato o 5'-tiofosfato.

[0493] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico quiral que comprende un enlace quiral de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral es un enlace internucleotídico neutro. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral se controla quiralmente con respecto a su enlace quiral de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral es estereoquímicamente puro con respecto a su enlace quiral de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico quiral no se controla quiralmente. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura comprende o consiste en posiciones y configuraciones de fósforo de enlace de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente (*R*p o *S*p) y

posiciones de enlaces internucleotídicos aquirales (por ejemplo, enlaces fosfato naturales).

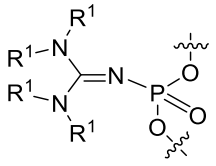
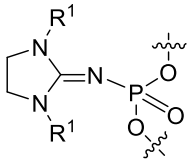
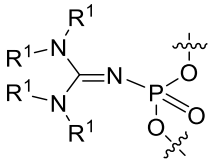
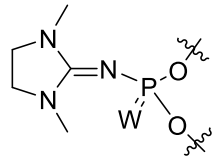
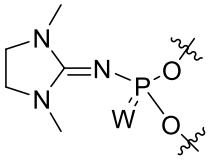
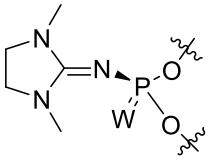
[0494] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico comprende una modificación P, en donde una modificación P es una modificación en un enlace de fósforo. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un resto que no comprende un fósforo, pero sirve para unir dos azúcares o dos restos que cada uno comprende independientemente una nucleobase, por ejemplo, como en el ácido nucleico peptídico (PNA).

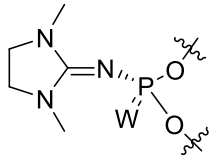
[0495] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un enlace internucleotídico modificado, por ejemplo, aquellos que tienen la estructura de la Fórmula **I**, **I-a**, **I-b** o **I-c** y se describen en la presente y/o en: WO 2018/022473, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612, los enlaces internucleotídicos (por ejemplo, los de Fórmula **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, etc.) de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico quiral. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico de fosforotioato.

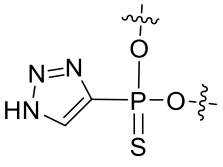
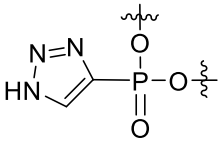
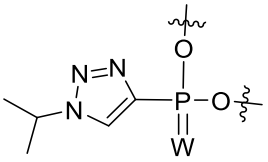
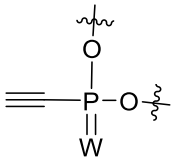
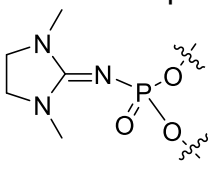
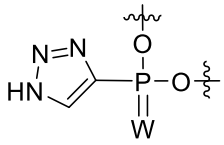
[0496] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados comprenden uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico con carga positiva. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos cd que comprenden uno o más enlaces internucleotídicos neutros. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de Fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc., o una forma de sal de este, como se describe en el presente documento y/o en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, los enlaces internucleotídicos con carga no negativa (por ejemplo, los de Fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc., o una forma de sal adecuada de este) de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia.

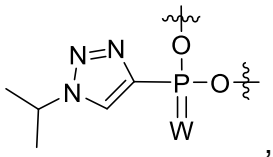
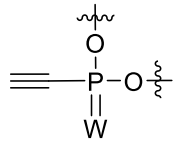
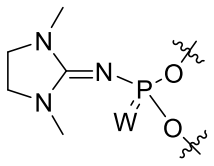
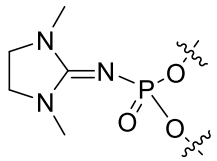
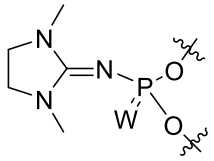
[0497] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa puede mejorar la administración y/o actividades (por ejemplo, actividad de edición de adenosina).

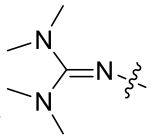
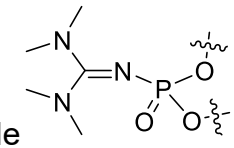
[0498] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado (por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa) comprende

triazolilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado (por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa) comprende alquinilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto triazol o alquino. En determinadas modalidades, un resto triazol, por ejemplo, un grupo triazolilo, está opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un resto triazol, por ejemplo, un grupo triazolilo) está sustituido. En determinadas modalidades, un resto triazol no está sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto de guanidina cíclico opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado tiene la estructura de  y está opcionalmente controlado quiralmente, en donde R^1 es −L−R', en donde L es L^B como se describe en la presente, y R' es como se describe en la presente. En determinadas modalidades, cada R^1 es independientemente R'. En determinadas modalidades, cada R' es independientemente R. En determinadas modalidades, dos R^1 son R y se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, dos R^1 en dos átomos de nitrógeno diferentes son R y se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente. En determinadas modalidades, R^1 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, R^1 es metilo. En determinadas modalidades, dos R' en el mismo átomo de nitrógeno son R y se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado tiene la estructura de  y está opcionalmente controlado quiralmente. En determinadas modalidades,  es  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto de guanidina cíclico opcionalmente sustituido y tiene la estructura de:  ,  , o

 , en donde W es O o S. En determinadas modalidades, W es O. En determinadas modalidades, W es S. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa se controla estereoquímicamente.

[0499] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa o un enlace internucleotídico neutro es un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol (por ejemplo, un grupo triazolilo opcionalmente sustituido) tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol tiene la fórmula de  , donde W es O o S. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto alquino (por ejemplo, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido) tiene la fórmula de  , en donde W es O o S. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico, por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa, un enlace internucleotídico neutro, comprende un resto de guanidina cíclico. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto guanidina cíclico tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, o un enlace internucleotídico neutro, es o comprende una estructura seleccionada de  ,

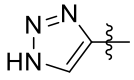
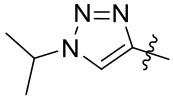
 ,  o  , en donde W es O o S. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico, por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa, un enlace internucleotídico neutro, comprende un resto de guanidina cíclico. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto guanidina cíclico tiene la estructura de  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, o un enlace internucleotídico neutro, es o comprende una estructura  , en donde W es O o S.

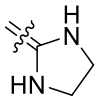
[0500] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico comprende un grupo Tmg (). En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico comprende un grupo Tmg y tiene la estructura de  (el "enlace internucleotídico Tmg"). En determinadas modalidades, los enlaces internucleotídicos neutros incluyen enlaces internucleotídicos de PNA y PMO, y un enlace internucleotídico de Tmg.

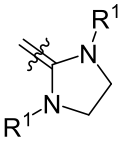
[0501] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de la Fórmula **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc., o una forma de sal de este. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo o heteroarilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo o heteroarilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, dicho grupo heterociclilo o heteroarilo es de un anillo de 5 miembros. En determinadas modalidades, dicho grupo heterociclilo o heteroarilo es de un anillo de 6 miembros.

[0502] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En determinadas modalidades, un enlace

internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, un grupo heteroarilo se une directamente a un enlace de fósforo.

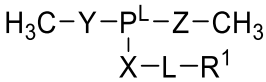
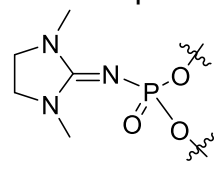
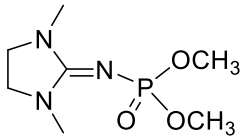
[0503] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En determinadas modalidades, al menos dos heteroátomos son nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo triazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo triazolilo no sustituido, por ejemplo,  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo triazolilo sustituido, por ejemplo,  .

[0504] En determinadas modalidades, un grupo heterociclilo se une directamente a un enlace de fósforo. En determinadas modalidades, un grupo heterociclilo se une a un enlace de fósforo a través de un enlazador, por ejemplo, =N− cuando el grupo heterociclilo es parte de un resto guanidina que se une a un enlace de fósforo a través de su =N−. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  sustituido. En determinadas modalidades, un

enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  , en donde cada R^1 es independientemente −L−R. En determinadas modalidades, cada R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, cada R^1 es independientemente metilo.

[0505] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado, por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa, comprende un resto triazol o alquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto triazol. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto triazol no sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto triazol sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto alquilo. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un grupo alquinilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un grupo alquinilo no sustituido. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un grupo alquinilo sustituido. En determinadas modalidades, un grupo alquinilo se une directamente a un enlace de fósforo.

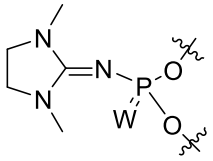
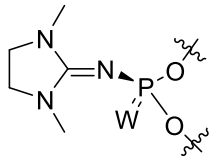
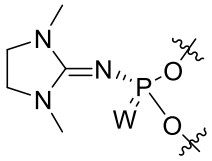
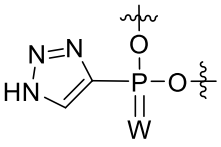
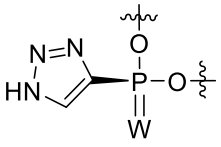
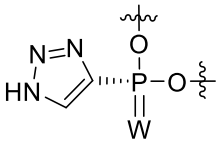
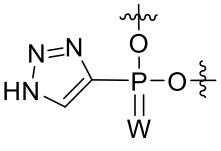
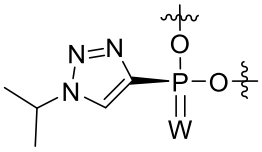
[0506] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende diferentes tipos de enlaces de fósforo internucleotídicos. En determinadas modalidades, un oligonucleótido controlado quiralmente comprende al menos un enlace fosfato natural y al menos un enlace internucleotídico modificado (no natural). En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos un enlace fosfato natural y al menos un fosforotioato. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos un enlace fosfato natural y al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato y al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato, al menos un enlace fosfato natural y al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd comprenden uno o más, por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-15, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa no está cargado negativamente en el sentido de que a un pH dado en una solución acuosa menos de 50%, 40%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% o 1% del enlace internucleotídico existe en una forma de sal con carga negativa. En determinadas modalidades, un pH es de aproximadamente pH 7,4. En determinadas modalidades, un pH es de aproximadamente 4-9. En determinadas modalidades, el porcentaje es menor que

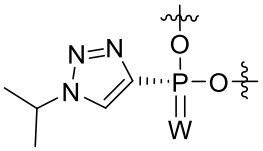
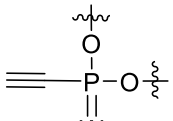
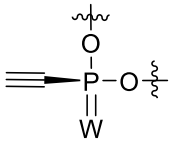
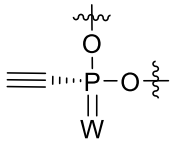
10%. En determinadas modalidades, el porcentaje es menor que 5%. En determinadas modalidades, el porcentaje es menor que 1%. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico con carga no negativa en el sentido de que la forma neutra del enlace internucleotídico no tiene un pKa que no sea más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 en agua. En determinadas modalidades, ningún pKa es 7 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 6 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 5 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 4 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 3 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 2 o menos. En determinadas modalidades, ningún pKa es 1 o menos. En determinadas modalidades, el pKa de la forma neutra de un enlace internucleotídico puede representarse por el pKa de la forma neutra de un compuesto que tiene la estructura de CH_3−el enlace internucleotídico−CH_3. Por ejemplo, el pKa de la forma neutra de un enlace internucleotídico que tiene la estructura de la Fórmula I puede representarse por el pKa de la forma neutra de un compuesto que tiene la estructura de  (en donde cada uno de X, Y, Z es independientemente −O −, − S −, −N(R')−; L es L^B, y R^1 es −L−R'), el pKa de  puede representarse por pKa  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico con carga positiva. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un resto guanidina. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un resto base heteroarilo. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un resto triazol. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un resto alquinilo.

[0507] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga neutra o no negativa tiene la estructura de cualquier enlace internucleotídico con carga neutra o no negativa descrito en cualquiera de: US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612,2607, WO2019032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, cada enlace internucleotídico neutro o no cargado negativamente de cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante referencia.

[0508] En determinadas modalidades, cada R' es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, cada R' es

independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, cada R' es independientemente $-CH_3$. En determinadas modalidades, cada R^s es -H.

[0509] En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura

de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de  . En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, W es S. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico neutro es un enlace internucleotídico con carga no negativa descrito anteriormente.

[0510] En determinadas modalidades, siempre que los oligonucleótidos cd comprendan 1 o más enlaces internucleotídicos de Fórmula **I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1** o **II-d-2**, que se describen en el documento US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019/032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612,2607, WO2019032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, la Fórmula **I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, I-n-4, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1** o **II-d-2**, o formas de sal de estos, cada uno de los cuales se incorpora independientemente a la presente mediante referencia.

[0511] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un enlace internucleotídico neutro y un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un enlace internucleotídico neutro y un enlace internucleotídico controlado quiralmente que no es el enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un enlace internucleotídico neutro y un enlace internucleotídico de fosforotioato controlado quiralmente. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa y uno o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato, en donde cada enlace internucleotídico de fosforotioato en el oligonucleótido es independientemente un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que comprende uno o más

enlaces internucleotídicos neutros y uno o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato, en donde cada enlace internucleotídico de fosforotioato en el oligonucleótido cd es independientemente un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato controlados quiralmente. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico con carga no negativa se controla quiralmente. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico con carga no negativa no se controla quiralmente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico neutro se controla quiralmente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico neutro no se controla quiralmente.

[0512] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que un enlace internucleotídico neutro puede ser más hidrófobo que un enlace internucleotídico (PS) de fosforotioato, que puede ser más hidrófobo que un enlace fosfato natural (PO). Típicamente, a diferencia de un PS o PO, un enlace internucleotídico neutro tiene menos carga. Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que la incorporación de uno o más enlaces internucleotídicos neutros en un oligonucleótido cd puede aumentar la capacidad de los oligonucleótidos cd para ser absorbidos por una célula y/o escapar de los endosomas. Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que la incorporación de uno o más enlaces internucleotídicos neutros se puede utilizar para modular la temperatura de fusión de los dúplex formados entre un oligonucleótido cd y su ácido nucleico diana.

[0513] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que la incorporación de uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa, por ejemplo, enlaces internucleotídicos neutros, en un oligonucleótido cd puede ser capaz de aumentar la capacidad del oligonucleótido cd para mediar una función tal como la edición de adenosina diana.

[0514] Como apreciarán los expertos en la técnica, enlaces internucleotídicos tales como enlaces fosfato naturales y los de Fórmula **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, o formas de sal de los mismos típicamente conectan dos nucleósidos (que pueden ser naturales o modificados) como se describe en el documento US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019032612, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, la Fórmula **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, o formas de sal de los mismos, cada uno de los cuales se incorpora independientemente al presente documento por referencia. Una conexión típica, como en el ADN y ARN natural, es que un enlace internucleotídico forma enlaces con dos azúcares (que pueden estar sin modificar o modificados como se describe en la presente). En muchas modalidades, como se ejemplifica en la presente, un enlace internucleotídico forma enlaces a través de sus átomos de oxígeno o

heteroátomos (por ejemplo, Y y Z en varias fórmulas) con una ribosa o desoxirribosa opcionalmente modificada en su carbono 5', y la otra ribosa o desoxirribosa opcionalmente modificada en su carbono 3'. En determinadas modalidades, cada unidad de nucleósido conectada por un enlace internucleotídico comprende independientemente una nucleobase que es independientemente un A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, o un tautómero sustituido de A, T, C, G o U, o una nucleobase que comprende un heterociclilo y/o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

[0515] En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-Y-P^{L}(-X-R^{L})-Z-$, o una forma de sal de este, en donde:

[0516] P^{L} es P, P(=W), P->B($-L^{L}-R^{L}$)$_3$ o P^{N};

[0517] W es O, N($-L^{L}-R^{L}$), S o Se;

[0518] P^{N} es P=N−C($-L^{L}-R'$)(=$L^{N}-R'$) o P=N–L^{L}–R^{L};

[0519] L^{N} es =N−$L^{L1}-$, =CH−$L^{L1}-$ en donde CH está opcionalmente sustituido, o =N^{+}(R')(Q^{-})−$L^{L1}-$;

[0520] Q^{-} es un anión;

[0521] cada uno de X, Y y Z es independientemente –O–, –S–, −L^{L}−N(–L^{L}–R^{L})−$L^{L}-$, −L^{L}–N=C(–L^{L}–R^{L})−$L^{L}-$ o L^{L};

[0522] cada R^{L} es independientemente −L^{L}–N(R')$_2$, –L^{L}–R', −N=C(–L^{L}–R')$_2$, −L^{L}–N(R')C(NR')N(R')$_2$, −L^{L}–N(R')C(O)N(R')$_2$, un carbohidrato o uno o más restos químicos adicionales opcionalmente conectados a través de un enlazador;

[0523] cada uno de L^{L1} y L^{L} es independientemente L;

[0524] −$Cy^{lL}-$ es −Cy−;

[0525] cada L es independientemente un enlace covalente, o un grupo bivalente, opcionalmente sustituido, lineal o ramificado seleccionado de un grupo alifático C_{1-30} y un grupo heteroalifático C_{1-30} que tiene 1-10 heteroátomos, en donde una o más unidades metileno están opcional e independientemente reemplazadas por un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{1-6}, —C≡C—, un grupo heteroalifático C_1–C_6 bivalente que tiene 1-5 heteroátomos, −C(R')$_2$−, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(NR')N(R')−, −N(R')C(NR')N(R')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O−, −OP(OR')[B(R')$_3$]O− y −[C(R')$_2$C(R')$_2$O]n−, en donde n es 1-50, y uno o más átomos de nitrógeno o carbono se reemplazan opcional e independientemente con CyL;

[0526] cada −Cy− es independientemente un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico bivalente de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-10 heteroátomos;

[0527] cada Cy^{L} es independientemente un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros, trivalente o tetravalente opcionalmente sustituido que tiene 0-10 heteroátomos;

[0528] cada R' es independientemente −R, −C(O)R, −C(O)N(R)$_2$, −C(O)OR o −S(O)$_2$R;

[0529] cada R es independientemente -H, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-30}, heteroalifático C_{1-30} que tiene 1-10 heteroátomos, arilo C_{6-30}, arilalifático C_{6-30}, arilheteroalifático C_{6-30} que tiene 1-10 heteroátomos, heteroarilo de 5-30 miembros que tiene 1-10 heteroátomos y heterociclilo de 3-30 miembros que tiene 1-10 heteroátomos, o

[0530] dos grupos R se toman opcional e independientemente juntos para formar un enlace covalente, o:

[0531] dos o más grupos R en el mismo átomo se toman opcional e independientemente junto con el átomo para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo, 0-10 heteroátomos; o

[0532] dos o más grupos R en dos o más átomos se toman opcional e independientemente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además de los átomos intermedios, 0-10 heteroátomos.

[0533] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P^L(-X-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)(-X-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)[-N(-L^L-R^L)-R^L]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)(-NH-L^L-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)[-N(R')_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)(-NHR')-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)(-NHSO_2R)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)[-N=C(-L^L-R')_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-O-P(=W)[-N=C[N(R')_2]_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-OP(=W)(-N=C(R'')_2)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-OP(=W)(-N(R'')_2)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, W es S. En algunas modalidades, dicho enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, dicho enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico neutro.

[0534] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P^L(-X-R^L)-Z-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P^L(-X-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-X-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)[-N(-L^L-R^L)-R^L]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-NH-L^L-R^L)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)[-N(R')_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-NHR')-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-NHSO_2R)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)[-N=C(-L^L-R')_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)[-N=C[N(R')_2]_2]-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-N=C(R'')_2)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=W)(-N(R'')_2)-O-$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, W es S. En algunas modalidades, dicho enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, dicho enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico neutro. En algunas modalidades, P de dicho enlace internucleotídico está unido a N de un azúcar.

[0535] En algunas modalidades, un enlace es un enlace internucleotídico de fosforil guanidina. En algunas modalidades, un enlace es un enlace internucleotídico de tio-fosforil guanidina.

[0536] En algunas modalidades, una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con un resto como se describe en la presente. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-SO_2-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-SO_2N(R')-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-C(O)-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-C(O)O-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-C(O)N(R')-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-P(=W)(R')-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-P(=O)(R')-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende $-P(=S)(R')-$. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende

−P(R')−. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende −P(=W)(OR')−. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende −P(=O)(OR')−. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende −P(=S)(OR')−. En algunas modalidades, L o L^L es o comprende −P(OR')−.

[0537] En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')SO_2R^L$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')C(O)R^L$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')P(=O)(R')R^L$.

[0538] En algunas modalidades, un enlace, por ejemplo, un enlace internucleotídico no cargado negativamente o un enlace internucleotídico neutro, tiene la estructura de o comprende $-P(=W)(-N=C(R'')_2)-$, $-P(=W)(-N(R')SO_2R'')-$, $-P(=W)(-N(R')C(O)R'')-$, $-P(=W)(-N(R'')_2)-$, $-P(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)-$, $-OP(=W)(-N=C(R'')_2)O-$, $-OP(=W)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-OP(=W)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-OP(=W)(-N(R'')_2)O-$, $-OP(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, $-P(=W)(-N=C(R'')_2)O-$, $-P(=W)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-P(=W)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-P(=W)(-N(R'')_2)O-$ o $-P(=W)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, o una forma de sal de este, en donde:

[0539] W es O o S;

[0540] cada R" es independientemente R', −OR', $-P(=W)(R')_2$, o $-N(R')_2$;

[0541] cada R' es independientemente −R, −C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)OR o $-S(O)_2R$;

[0542] cada R es independientemente -H, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-30}, heteroalifático C_{1-30} que tiene 1-10 heteroátomos, arilo C_{6-30}, arilalifático C_{6-30}, arilheteroalifático C_{6-30} que tiene 1-10 heteroátomos, heteroarilo de 5-30 miembros que tiene 1-10 heteroátomos y heterociclilo de 3-30 miembros que tiene 1-10 heteroátomos, o

[0543] dos grupos R se toman opcional e independientemente juntos para formar un enlace covalente, o:

[0544] dos o más grupos R en el mismo átomo se toman opcional e independientemente junto con el átomo para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo, 0-10 heteroátomos; o

[0545] dos o más grupos R en dos o más átomos se toman opcional e independientemente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además de los átomos intermedios, 0-10 heteroátomos.

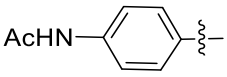
[0546] En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=O)(-N=C(R'')_2)-$, $-P(=O)(-N(R')SO_2R'')-$, $-P(=O)(-N(R')C(O)R'')-$, $-P(=O)(-N(R'')_2)-$, $-P(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)-$, $-OP(=O)(-N=C(R'')_2)O-$, $-OP(=O)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-OP(=O)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-OP(=O)(-N(R'')_2)O-$, $-OP(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, $-P(=O)(-N=C(R'')_2)O-$, $-P(=O)(-N(R')SO_2R'')O-$, $-P(=O)(-N(R')C(O)R'')O-$, $-P(=O)(-N(R'')_2)O-$ o $-P(=O)(-N(R')P(O)(R'')_2)O-$, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=O)(-N=C(R'')_2)-$ $-P(=O)(-N(R'')_2)-$, $-OP(=O)(-N=C(R'')_2)-O-$, $-OP(=O)(-N(R'')_2)-O-$, $-P(=O)(-N=C(R'')_2)-O-$ o $-P(=O)(-N(R'')_2)-O-$ o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-OP(=O)(-N=C(R'')_2)-O-$ o $-OP(=O)(-N(R'')_2)-O-$, o una forma de

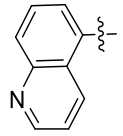
sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N=C(R”)$_2$)−O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R”)$_2$)−O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R’)C(O)R”)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es n001.

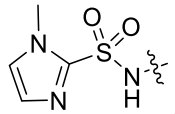
[0547] En algunas modalidades, W es S. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)−, −P(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)−, −P(=S)(−N(R’)C(O)R”)−, −P(=S)(−N(R”)$_2$)−, −P(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)−, −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)O−, −OP(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, −OP(=S)(−N(R’)C(O)R”)O−, −OP(=S)(−N(R”)$_2$)O−, −OP(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)O−, −P(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, −P(=S)(−N(R’)C(O)R”)O−, −P(=S)(−N(R”)$_2$)O− o −P(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)− −P(=S)(−N(R”)$_2$)−, −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O−, −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O−, −P(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O− o −P(=S)(−N(R”)$_2$)−O− o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O − o −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N=C(R”)$_2$)−O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R”)$_2$)−O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R’)C(O)R”)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R’)P(O)(R”)$_2$)O−, o una forma de sal de este. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es * n001.

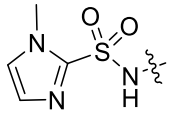
[0548] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)−, en donde R” es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)−, en donde R” es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, donde R” es como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, en donde R” es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, en donde R” es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R’)SO$_2$R”)O−, en donde R” es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R’, por ejemplo, de −N(R’)−, es hidrógeno o alifático C$_{1-6}$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R’ es alquilo C$_{1-6}$.

En algunas modalidades, R' es hidrógeno. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en −SO_2R", es R' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−$NHSO_2$R")−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−$NHSO_2$R")−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleótido tiene la estructura de −P(=O)(−NH_2R")O−, en donde R" es como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−$NHSO_2$R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−$NHSO_2$R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−$NHSO_2$R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')SO_2R^L, en donde cada uno de R' y R^L es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es R''. En algunas modalidades, R^L es R'. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')SO_2R", en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')SO_2R', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −$NHSO_2$R', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en −SO_2R", es R. En algunas modalidades, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquinilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −X−R^L es −$NHSO_2CH_3$. En algunas modalidades, R es −CF_3. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es etilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es etilo. En algunas modalidades, R es −CH_2CHF_2. En algunas modalidades, R es −$CH_2CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, R es propilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es butilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es n-butilo. En algunas modalidades, R es −$(CH_2)_6NH_2$. En algunas modalidades, R es un alifático C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal. En algunas modalidades, R es alifático C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9,

C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo. En algunas modalidades, R es p-metilfenilo. En algunas modalidades, R es 4-dimetilaminofenilo. En algunas modalidades, R es 3-piridinilo. En algunas modalidades, R es 

. En algunas modalidades, R es 

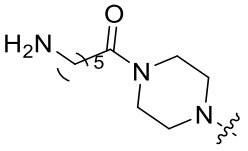
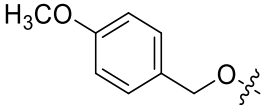
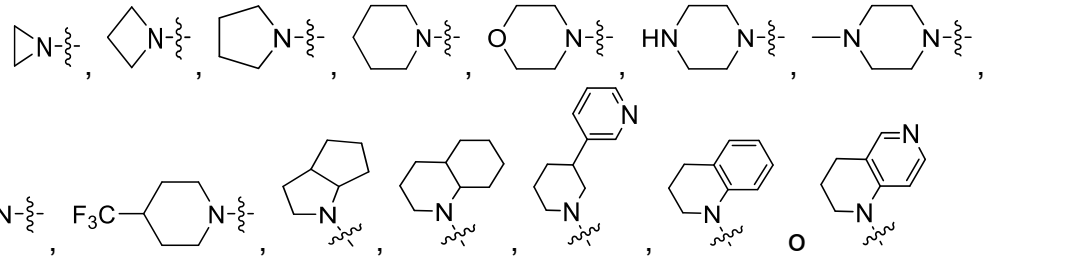
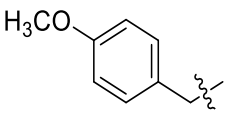
. En algunas modalidades, R es bencilo. En algunas modalidades, R es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1,3-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1-metil-2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es isopropilo. En algunas modalidades, R" es $-N(R')_2$. En algunas modalidades, R" es $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en $-SO_2R$", es $-OR'$, en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R" es $-OCH_3$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2R)O-$, en donde R es como se describe en la presente. En algunas modalidades, R es alquilo lineal opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R es alquilo lineal como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH_3)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CH_3)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CH_2$ och$_3)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2Ph)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH_2CHF_2)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2$(4-metilfenil))$O-$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es 

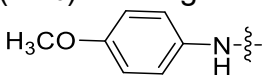
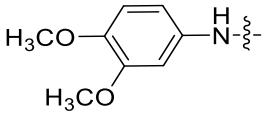
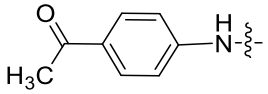
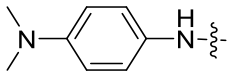
. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-X-R^L)O-$, en donde $-X-R^L$ es 

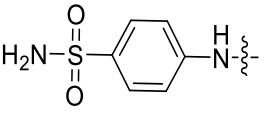
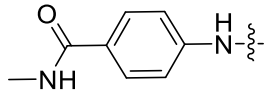
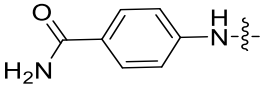
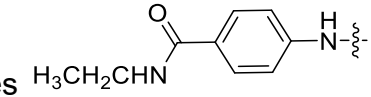
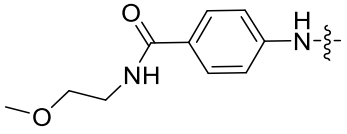
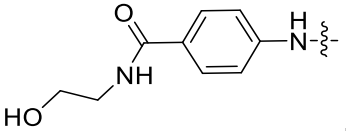
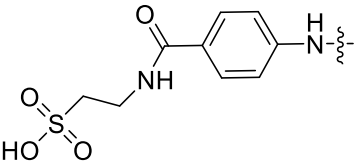
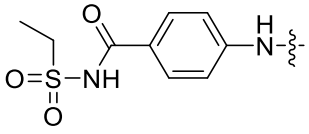
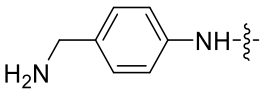
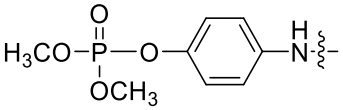
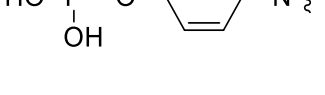
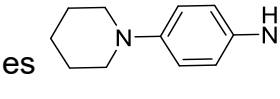
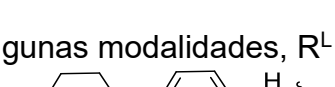
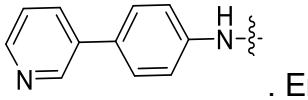
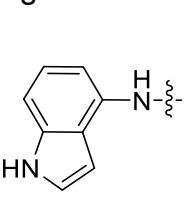
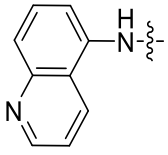
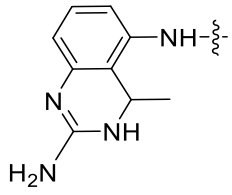
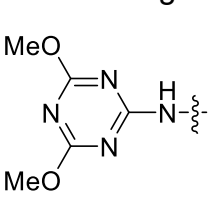
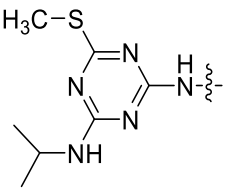
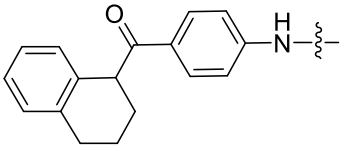
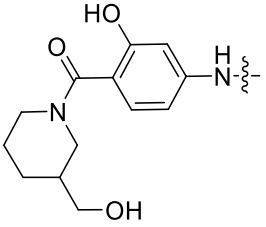
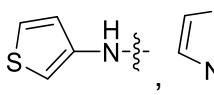
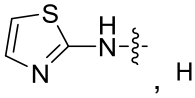
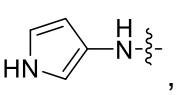
. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2CH(CH_3)_2)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(=O)(-NHSO_2N(CH_3)_2)O-$.

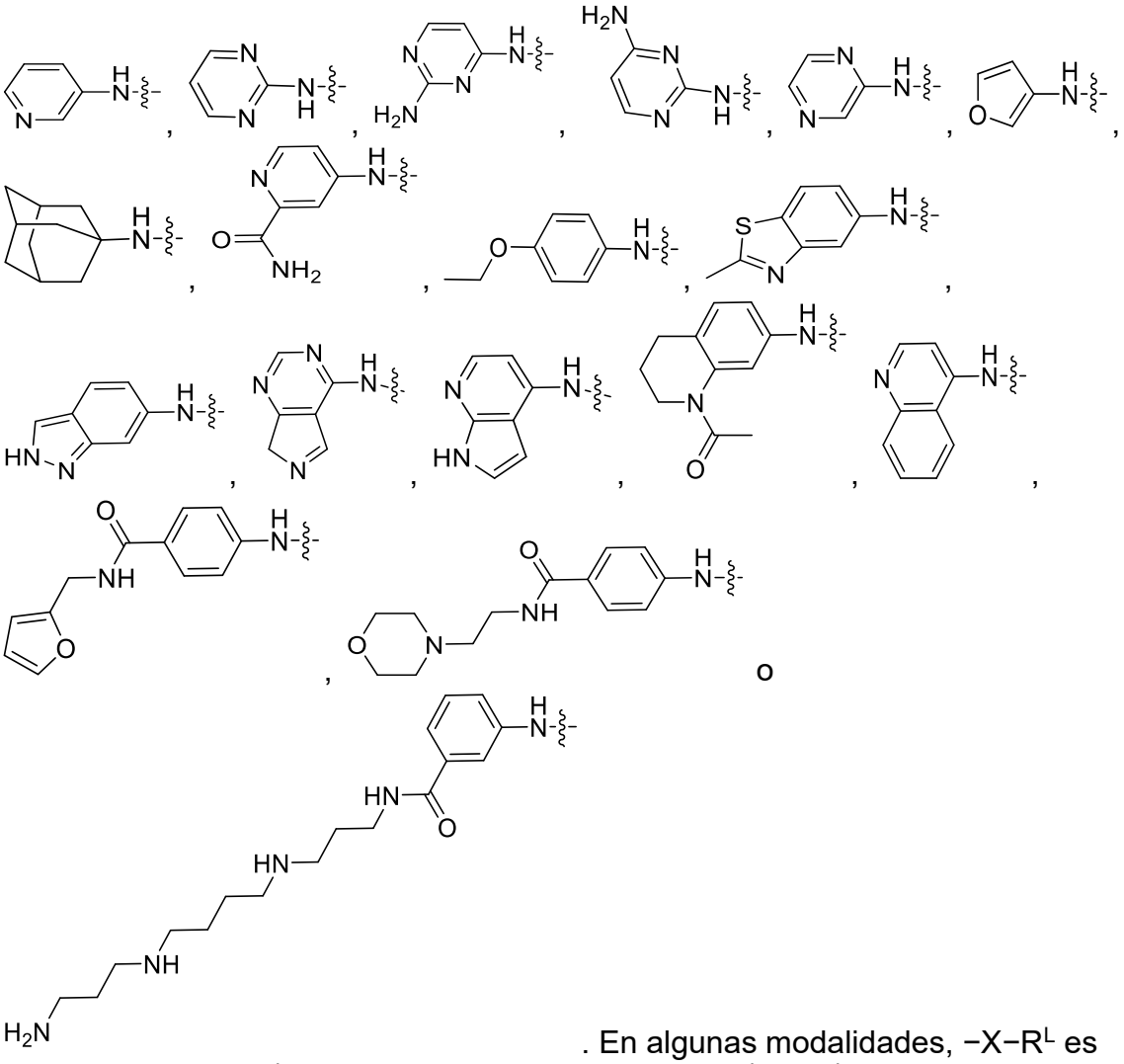
[0549] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=O)(-N$ (R')C(O) R")$-$, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=S)(-N$ (R')C(O) R")$-$, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=O)(-N(R')C(O)R")O-$, en donde R" es como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de $-P(=S)(-N(R')C(O)$ R")$O-$, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura

de −OP(=O)(−N(R')C(O) R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R')C(O) R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R', por ejemplo, de −N(R')−, es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' es hidrógeno. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en −C(O)R", es R' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−NHC(O)R")−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−NHC(O)R")−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleótido tiene la estructura de −P(=O)(−NHC(O)R")O−, en donde R" es como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−NHC(O)R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−NHC(O)R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−NHC(O)R")O−, en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')COR^L$, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es −N(R')COR", en donde R" es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es −N(R')COR', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es −NHCOR', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en −C(O)R", es R. En algunas modalidades, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquinilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-NHC(O)CH_3$. En algunas modalidades, R es metilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es $-CF_3$. En algunas modalidades, R es etilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es etilo. En algunas modalidades, R es $-CH_2CHF_2$. En algunas modalidades, R es $-CH_2CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, R es C_{1-20} opcionalmente sustituido (por ejemplo, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, etc.) alifático. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-20} opcionalmente sustituido (por ejemplo, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, etc.). En algunas modalidades, R es un alifático C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En

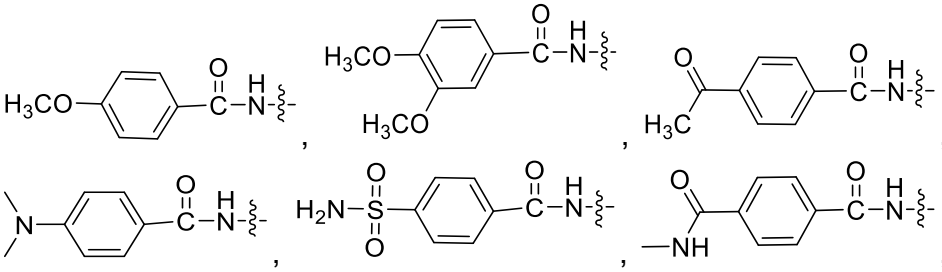
algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal. En algunas modalidades, R es alifático C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal. En algunas modalidades, R es arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es p-metilfenilo. En algunas modalidades, R es bencilo. En algunas modalidades, R es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1,3-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1-metil-2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2)_5NH_2$. En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R" es $-N(R')_2$. En algunas modalidades, R" es $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')CON(R^L)_2$, en donde cada uno de R' y R^L es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-NHCON(R^L)_2$, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, dos R' o dos R^L se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo como se describe en la presente, por ejemplo,  , opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en $-C(O)R$", es $-OR'$, en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R" es $-OCH_3$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')C(O)OR^L$, en donde cada uno de R' y R^L es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es

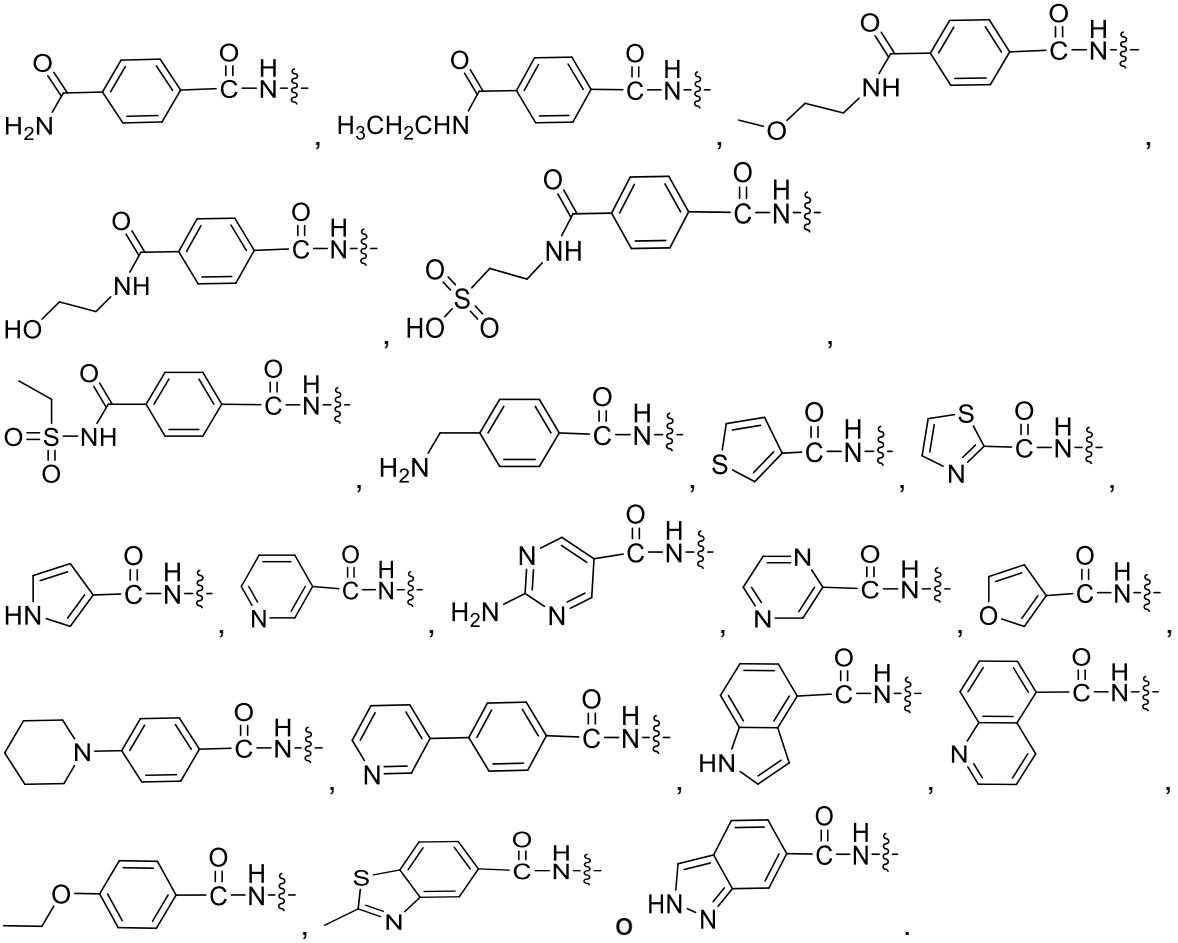
−NHC(O)OCH_3. En algunas modalidades, −X−R^L es −NHC(O)$N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, un enlace es −OP(O)(NHC(O)CH_3)O−. En algunas modalidades, un enlace es −OP(O)(NHC(O)OCH_3)O−. En algunas modalidades, un enlace es −OP(O)(NHC(O)(p-metilfenil))O−. En algunas modalidades, un enlace es −OP(O)(NHC(O)$N(CH_3)_2$)O−. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')R^L, en donde cada uno de R' y R^L es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')R^L, en donde cada uno de R' y R^L es independientemente no hidrógeno. En algunas modalidades, −X−R^L es −NHR^L, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^L es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −X−R^L es −$N(R')_2$, en donde cada R' es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −NHR', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −NHR, en donde R es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es R^L, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −$N(R')_2$, en donde cada R' es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −NHR', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −NHR, en donde R es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −$N(R')_2$, en donde cada R' es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, ninguno de R' en −$N(R')_2$ es hidrógeno. En algunas modalidades, R^L es −$N(R')_2$, en donde cada R' es independientemente alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^L es −L−R', en donde cada uno de L y R' es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −L−R, en donde cada uno de L y R es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−N(R')−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−C(O)−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−O−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−SO_2−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−SO_2−$N(R')_2$. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−C(O)−$N(R')_2$. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−Cy−$OP(O)(R")_2$. En algunas modalidades, −Cy− es un grupo arilo bivalente opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es 1,4-fenileno. En algunas modalidades, R^L es −$N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^L es −$N(i\text{-}Pr)_2$. En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas

modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



. En algunas modalidades, −X−R^L es −N(R')−C(O)−Cy−R^L. En algunas modalidades, −X−R^L es R^L. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−O−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−C(O)−R'. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−$N(R')_2$. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−SO_2−$N(R')_2$. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−C(O)−$N(R')_2$. En algunas modalidades, R^L es −N(R')−C(O)−Cy−C(O)−N(R')−SO_2−R'. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es





[0550] Tal como se describe en la presente, en algunas modalidades, una o más unidades de metileno de L, o una variable que comprende o es L, se reemplazan independientemente con −O−, −N(R')−, −C(O)−, −C(O)N(R')−, −SO_2−, −SO_2N(R')− o −Cy−. En algunas modalidades, una unidad de metileno se reemplaza con −Cy−. En algunas modalidades, −Cy− es un grupo arilo bivalente opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, −Cy− es un grupo heteroarilo de 5-20 miembros bivalente opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20) que tiene 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) heteroátomos. En algunas modalidades, −Cy− es monocíclico. En algunas modalidades, −Cy− es bicíclico. En algunas modalidades, −Cy− es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica en −Cy− tiene independientemente 3-10 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros, y es independientemente saturada, parcialmente saturada o aromática. En algunas modalidades, −Cy− es un grupo alifático monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-20 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20). En algunas modalidades, −Cy− es un grupo heteroalifático monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-20 miembros opcionalmente

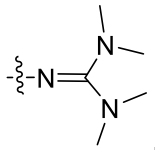
sustituido (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20) que tiene 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) heteroátomos.

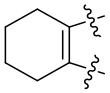
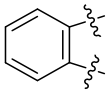
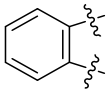
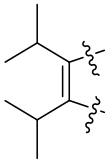
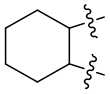
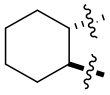
[0551] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−N(R')P(O)(R")$_2$)−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N(R')P(O)(R")$_2$)−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−N(R')P(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−N(R')P(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−N(R')P(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−N(R')P(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R', por ejemplo, de −N(R')−, es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R' es hidrógeno. En algunas modalidades, R", por ejemplo, en −P(O)(R")$_2$, es R' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −P(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=O)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −OP(=S)(−NHP(O)(R")$_2$)O−, en donde cada R" es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, una aparición de R", por ejemplo, en −P(O)(R")$_2$, es R. En algunas modalidades, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo, heterociclilo y heteroarilo. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquinilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es metilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es $-CF_3$. En algunas modalidades, R es etilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es etilo. En algunas modalidades, R es $-CH_2CHF_2$. En algunas

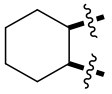
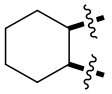
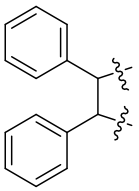
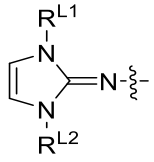
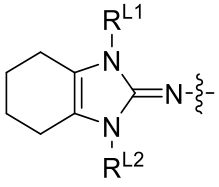
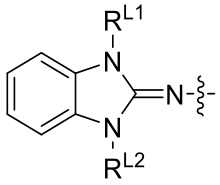
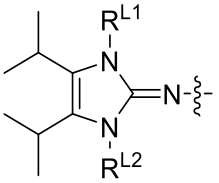
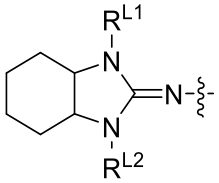
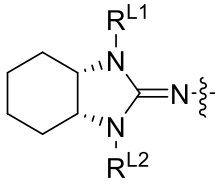
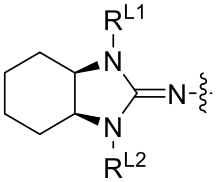
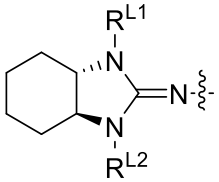
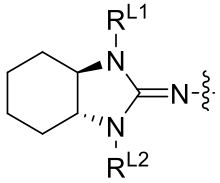
modalidades, R es $-CH_2CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, R es C_{1-20} opcionalmente sustituido (por ejemplo, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, etc.) alifático. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-20} opcionalmente sustituido (por ejemplo, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{1-10}, C_{2-10}, C_{3-10}, C_{2-20}, C_{3-20}, C_{10-20}, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, etc.). En algunas modalidades, R es un alifático C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{2-20} lineal. En algunas modalidades, R es isopropilo. En algunas modalidades, R es alifático C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19} o C_{20} lineal. En algunas modalidades, cada R" es independientemente R como se describe en la presente descripción, por ejemplo, en algunas modalidades, cada R" es metilo. En algunas modalidades, R" es arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es p-metilfenilo. En algunas modalidades, R es bencilo. En algunas modalidades, R es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1,3-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 1-metil-2-(1,3)-diazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una aparición de R" es $-N(R')_2$. En algunas modalidades, R" es $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, una aparición de R", por ejemplo, en $-P(O)(R")_2$, es −OR', en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R" es $-OCH_3$. En algunas modalidades, cada R" es −OR' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada R" es $-OCH_3$. En algunas modalidades, cada R" es -OH. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(O)(NHP(O)(OH)_2)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(O)(NHP(O)(OCH_3)_2)O-$. En algunas modalidades, un enlace es $-OP(O)(NHP(O)(CH_3)_2)O-$.

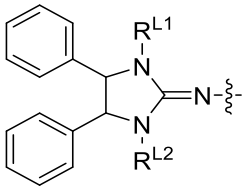
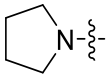
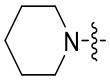
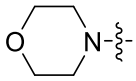
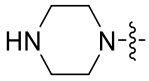
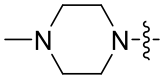
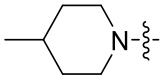
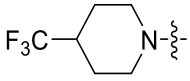
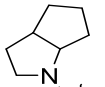
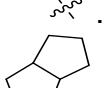
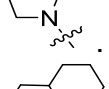
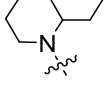
[0552] En algunas modalidades, $-N(R")_2$ es $-N(R')_2$. En algunas modalidades, $-N(R")_2$ es −NHR. En algunas modalidades, $-N(R")_2$ es −NHC(O)R. En algunas modalidades, $-N(R")_2$ es −NHC(O)OR. En algunas modalidades, $-N(R")_2$ es $-NHS(O)_2R$.

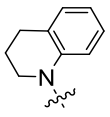
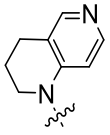
[0553] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico de fosforil guanidina. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico comprende $-X-R^L$ como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C(-L^L-R^L)_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C[N(R^L)_2]_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C[NR'R^L]_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C[N(R')_2]_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es

−N=C[N(R^L)$_2$]($CHR^{L1}R^{L2}$), en donde cada uno de R^{L1} y R^{L2} es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^L)($CHR^{L1}R^{L2}$), en donde cada uno de R^{L1} y R^{L2} es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^L)(CR' $R^{L1}R^{L2}$), en donde cada uno de R^{L1} y R^{L2} es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C[N(R')$_2$](CHR'R^{L2}). En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C[N(R^L)$_2$](R^L). En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^L)(R^L). En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^L)(R'). En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C[N(R')$_2$](R'). En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^{L1})(NR' R^{L2}), en donde cada R^{L1} y R^{L2} es independientemente R^L, y cada R' y R^L es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^{L1})(NR'R^{L2}), en donde la variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^{L1})(CHR'R^{L2}), en donde la variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(NR'R^{L1})(R'), en donde la variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada R' es independientemente R. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, dos grupos seleccionados de R', R^L, R^{L1}, R^{L2}, etc. (en algunas modalidades, en el mismo átomo (por ejemplo, −N(R')$_2$, o −NR'R^L, o −N(R^L)^2, en donde R' y R^L pueden ser independientemente R como se describe en la presente descripción), etc.), o en átomos diferentes (por ejemplo, los dos **R'** en −N=C(N**R'**R^L)(C**R'**$R^{L1}R^{L2}$) o −N=C(N**R'**R^{L1})(N**R'**R^{L2}); también pueden ser otras dos variables que pueden ser R, por ejemplo, R^L, R^{L1}, R^{L2}, etc.)) son independientemente R y se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, dos de R, R', R^L, R^{L1} o R^{L2} en el mismo átomo, por ejemplo, de −N(R')$_2$, −N(R^L)$_2$, −NR'R^L, −NR'R^{L1}, −NR'R^{L2}, −CR'$R^{L1}R^{L2}$, etc., se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, dos R', R^L, R^{L1} o R^{L2} en dos átomos diferentes, por ejemplo, los dos **R'** en −N=C(N**R'R**^{L})(C**R'R**$^{L1}R^{L2}$), −N=C(N**R'R**^{L1})(N R**'R**^{L2}), etc. se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un anillo formado es un 3-20 opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-15, 3-12, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 4-15, 4-12, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 5-15, 5-12, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, etc.) monocíclico, anillo bicíclico o tricíclico que tiene 0-5 heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, un anillo formado es monocíclico como se describe en la presente. En algunas modalidades, un anillo formado es un anillo monocíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un anillo formado es bicíclico. En algunas modalidades, un anillo formado es policíclico. En algunas modalidades, dos grupos que son o pueden ser R (por

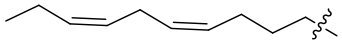
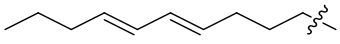
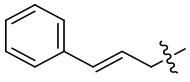
ejemplo, los dos **R'** en −N=C(N**R'**R^L)(C**R'**$R^{L1}R^{L2}$) o −N=C(N**R'**R^{L1})(N**R'**R^{L2}), los dos **R'** en −N=C(N**R'**R^L)(C**R'**$R^{L1}R^{L2}$), −N=C(N**R'**R^{L1})(N**R'**R^{L2}), etc.) se toman juntos para formar una cadena de hidrocarburo bivalente opcionalmente sustituida, por ejemplo, una cadena alifática C_{1-20} opcionalmente sustituida, opcionalmente sustituida −(CH_2)n− en donde n es 1-20 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20). En algunas modalidades, una cadena de hidrocarburo está saturada. En algunas modalidades, una cadena de hidrocarburos está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, una cadena de hidrocarburo está insaturada. En algunas modalidades, dos grupos que son o pueden ser R (por ejemplo, los dos **R'** en −N=C(N**R'**R^L)(C**R'**$R^{L1}R^{L2}$) o −N=C(N**R'**R^{L1})(N**R'**R^{L2}), los dos **R'** en −N=C(N**R'**R^L)(C**R'**$R^{L1}R^{L2}$), −N=C(N**R'**R^{L1})(N**R'**R^{L2}), etc.) se toman juntos para formar una cadena heteroalifática bivalente opcionalmente sustituida, por ejemplo, una cadena heteroalifática C_{1-20} opcionalmente sustituida que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, una cadena heteroalifática está saturada. En algunas modalidades, una cadena heteroalifática está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, una cadena heteroalifática está insaturada. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −(CH_2)−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_2$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −(CH_2)−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_2$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_3$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_4$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_5$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −$(CH_2)_6$−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida −CH=CH−. En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una

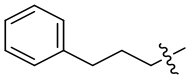
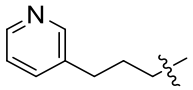
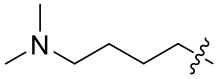
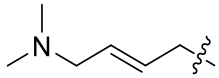
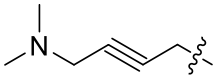
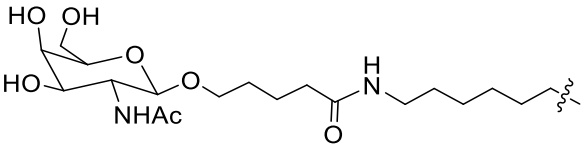
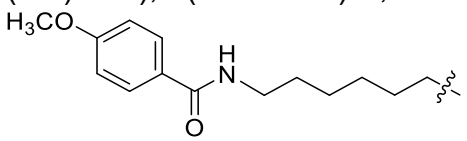
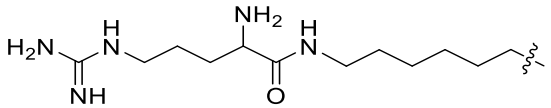
cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, una cadena está opcionalmente sustituida  . En algunas modalidades, dos de R, R', R^L, R^{L1}, R^{L2}, etc. en diferentes átomos se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es  . En algunas modalidades, $-X-R^L$ es

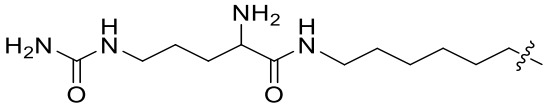
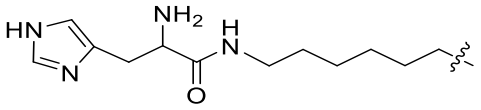
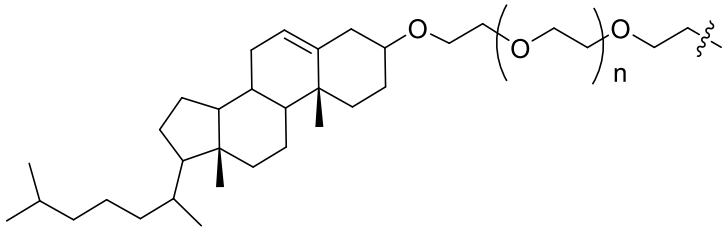

. En algunas modalidades, −N(R')$_2$, −N(R)$_2$, −N(R^L)$_2$, −NR'R^L, −NR'R^{L1}, −NR'R^{L2}, −NR^{L1}R^{L2}, etc. es un anillo formado. En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está

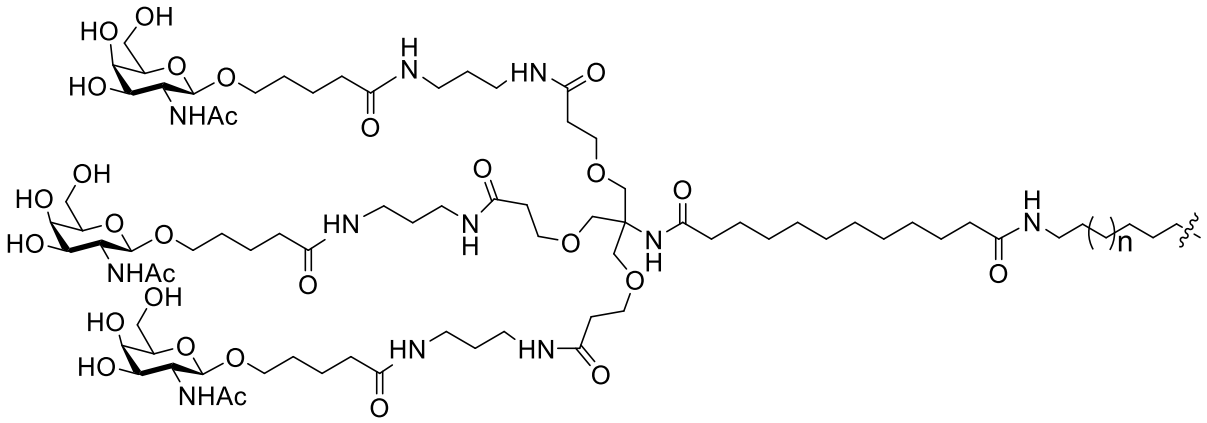
opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, un anillo está opcionalmente sustituido  .

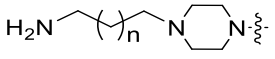
[0554] En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L2} son iguales. En algunas modalidades, R^{L1} y R^{L2} son diferentes. En algunas modalidades, cada uno de R^{L1} y R^{L2} es independientemente R^L como se describe en la presente descripción, por ejemplo, a continuación.

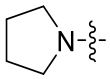
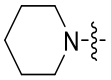
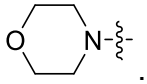
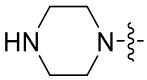
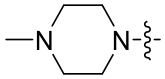
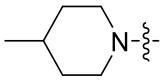
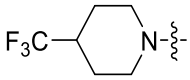
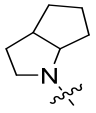
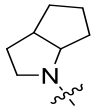
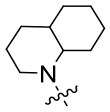
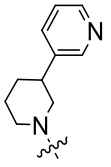
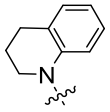
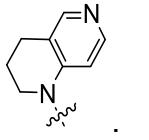
[0555] En algunas modalidades, R^L es alifático C_{1-30} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es alquilo C_{1-30} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es lineal. En algunas modalidades, R^L es alquilo C_{1-30} lineal opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es metilo. En algunas modalidades, R^L es etilo. En algunas modalidades, R^L es n-propilo. En algunas modalidades, R^L es isopropilo. En algunas modalidades, R^L es n-butilo. En algunas modalidades, R^L es terc-butilo. En algunas modalidades, R^L es $(E)-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_3$. En algunas modalidades, R^L es $(Z)-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_3$. En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es $CH_3(CH_2)_2C\equiv CC\equiv C(CH_2)_3-$. En algunas modalidades, R^L es $CH_3(CH_2)_5C\equiv C-$. En algunas modalidades, R^L arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^L es fenilo sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^L es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, $-N(R')$ o $-N(R')C(O)R'$. En algunas modalidades, R^L es fenilo opcionalmente sustituido con $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-N(Me)_2$ o $-NHCOCH_3$. En algunas modalidades, R^L es $-L^L-R'$, en donde L^L es una cadena de hidrocarburo saturada, parcialmente insaturada o insaturada C_{1-20} opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, dicha cadena de hidrocarburos es lineal. En algunas modalidades, dicha cadena de hidrocarburos no está sustituida. En algunas modalidades, L^L es $(E)-CH_2-CH=CH-$. En algunas modalidades, L^L es $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$. En algunas modalidades, L^L es $-(CH_2)_3-$. En algunas modalidades, L^L es $-(CH_2)_4-$. En algunas modalidades, L^L es $-(CH_2)_n-$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R' es arilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R' es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es fenilo. En algunas modalidades, R' es heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En algunas modalidades, R' es 2'-piridinilo. En algunas modalidades, R' es 3'-piridinilo. En algunas modalidades, R^L es  . En algunas

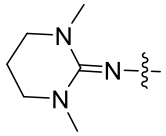
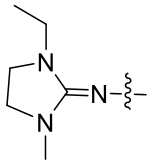
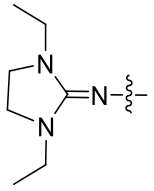
modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es $-L^L-N(R')_2$, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada R' es independientemente alifático C_{1-6} como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, $-N(R')_2$ es $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, $-N(R')_2$ es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2)_n-N(R')_2$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-N(R')_2$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2)_n-NH_2$. En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-NH_2$. En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-R'$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2CH_3$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R^L es $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$, en donde n es 1-30 (por ejemplo, 1-20, 5-30, 6-30, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, etc.). En algunas modalidades, R^L es o comprende un resto de carbohidrato, por ejemplo, GalNAc. En algunas modalidades, R^L es $-L^L-$GalNAc. En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, una o más unidades de metileno de L^L se reemplazan independientemente con −Cy− (por ejemplo, 1,4-fenileno opcionalmente sustituido, un anillo cicloalifático monocíclico, bicíclico o policíclico bivalente opcionalmente sustituido de 3-30 miembros, etc.), −O−, −N(R')− (por ejemplo, −NH), −C(O)−, −C(O)N(R')− (por ejemplo, −C(O)NH−), −C(NR')− (por ejemplo, −C(NH)−), −N(R')C(O)(N(R')− (por ejemplo, −NHC(O)NH−), −N(R')C(NR')(N(R')− (por ejemplo, −NHC(NH)NH−), $-(CH_2CH_2O)_n-$, etc. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas

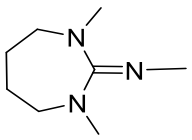
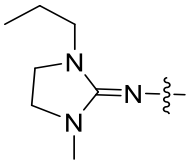
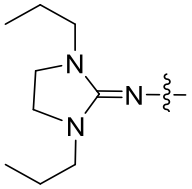
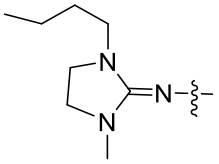
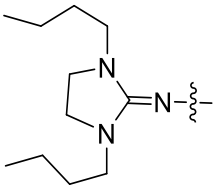
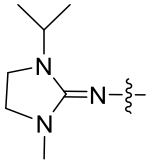
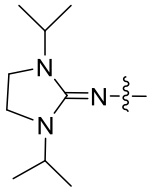
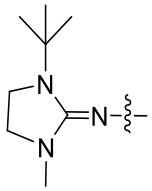
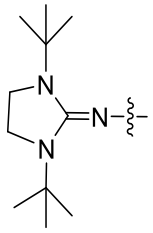
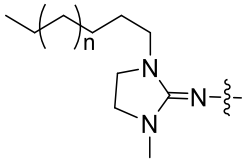
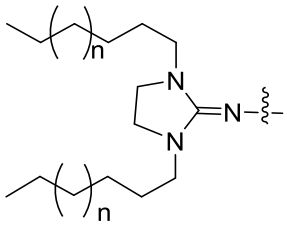
modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  . En algunas modalidades, R^L es  en donde n es 0-20. En algunas modalidades, R^L es o comprende uno o más restos químicos adicionales (por ejemplo, restos de carbohidrato, restos de GalNAc, etc.) opcionalmente sustituidos conectados a través de un enlazador (que puede ser bivalente o polivalente). Por ejemplo, en algunas modalidades, R^L es

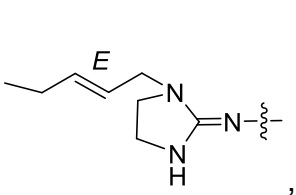
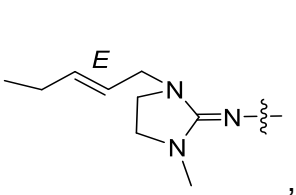
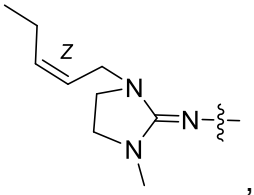
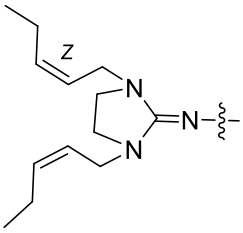
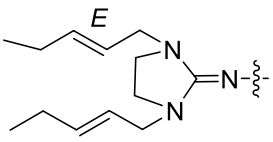
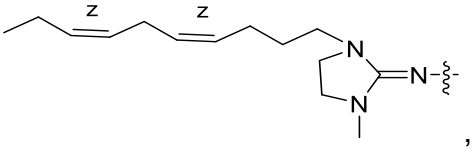
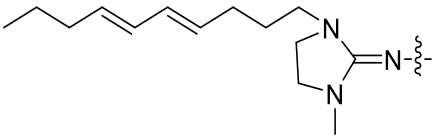
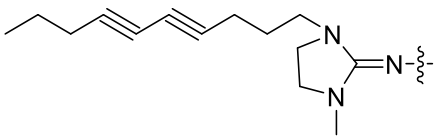
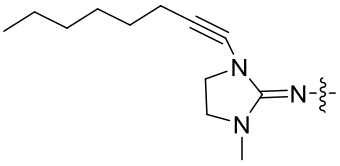
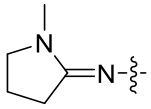
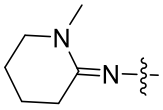
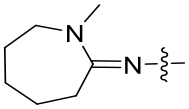


, en donde n es 0-20. En algunas modalidades, R^L es  , en donde n es 0-20. En algunas modalidades, R^L es R' como se describe en la presente descripción. Tal como se describe en la presente, muchas variables pueden ser independientemente R'. En algunas modalidades, R' es R como se describe en la presente descripción. Como se describe en la presente, varias variables pueden ser independientemente R. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es cicloalifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo C_{1-20} opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos, por ejemplo, uno de los cuales es nitrógeno. En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente

sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  .

[0556] En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  .

En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  , en donde n es 1-20. En algunas modalidades, −X−R^L es  , en donde n es 1-20. En algunas modalidades, −X−R^L se selecciona de:

[0557]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  .

[0558] En algunas modalidades, R^L es R'' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es R como se describe en la presente descripción.

[0559] En algunas modalidades, R'' o R^L es o comprende un resto químico adicional. En algunas modalidades, R'' o R^L es o comprende un resto químico adicional, en donde el resto químico adicional es o comprende un resto de carbohidrato. En algunas modalidades, R'' o R^L es o comprende una GalNAc. En algunas modalidades, R^L o R" se reemplaza con, o se utiliza para conectarse a, un resto químico adicional.

[0560] En algunas modalidades, X es –O–. En algunas modalidades, X es –S–. En algunas modalidades, X es −L^L−N(–L^L–R^L)−L^L−. En algunas modalidades, X es −N(–L^L–R^L)−L^L−. En algunas modalidades, X es −L^L−N(–L^L–R^L)−. En algunas modalidades, X es −N(–L^L–R^L)−. En algunas modalidades, X es −L^L−N=C(–L^L–R^L)−L^L−. En algunas modalidades, X es −N=C(–L^L–R^L)−L^L−. En algunas modalidades, X es −L^L−N=C(–L^L–R^L)−. En algunas modalidades, X es −N=C(–L^L–R^L)−. En algunas modalidades, X es L^L. En algunas modalidades, X es un enlace covalente.

[0561] En algunas modalidades, Y es un enlace covalente. En algunas modalidades, Y es −O−. En algunas modalidades, Y es −N(R')−. En algunas modalidades, Z es un enlace covalente. En algunas modalidades, Z es −O−. En algunas modalidades, Z es −N(R')−. En algunas modalidades, R' es R. En algunas modalidades, R es −H. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es etilo. En algunas modalidades, R es propilo. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo.

[0562] Como se describe en la presente, varias variables en las estructuras en la presente descripción pueden ser o comprender R. Las modalidades adecuadas para R se describen ampliamente en la presente descripción. Como aprecian los expertos en la técnica, las modalidades de R descritas para una variable que puede ser R también pueden ser aplicables a otra variable que puede ser R. De manera similar, las modalidades descritas para un componente/resto (por ejemplo, L) para una variable también pueden ser aplicables a otras variables que pueden ser o comprender el componente/resto.

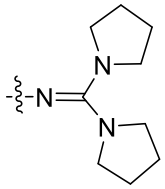
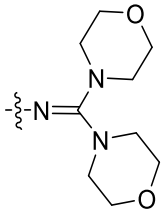
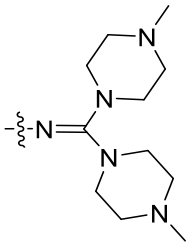
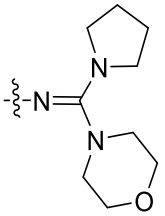
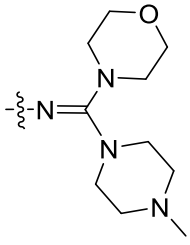
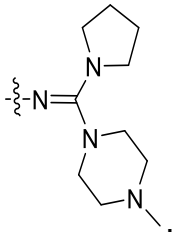
[0563] En algunas modalidades, R" es R'. En algunas modalidades, R" es $-N(R')_2$.

[0564] En algunas modalidades, $-X-R^L$ es −SH. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es −OH.

[0565] En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N(R')_2$. En algunas modalidades, cada R' es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R' es independientemente metilo.

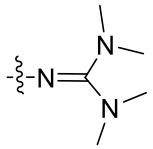
[0566] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de $-OP(=O)(-N=C((N(R')_2)_2-O-$. En algunas modalidades, un grupo R' de un $N(R')_2$ es R, un grupo R' del otro $N(R')_2$ es R, y los dos grupos R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo de 5 miembros como en n001. En algunas modalidades, cada R' es independientemente R, en donde cada R es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

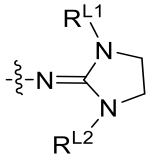
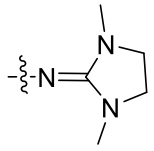
[0567] En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C(-L^L-R')_2$. En algunas modalidades, $-X-R^L$ es $-N=C(-L^{L1}-L^{L2}-L^{L3}-R')_2$, en donde cada L^{L1}, L^{L2} y L^{L3} es independientemente L", en donde cada L" es independientemente un enlace covalente, o un grupo bivalente, opcionalmente sustituido, lineal o ramificado que se selecciona de un grupo alifático C_{1-10} y un grupo heteroalifático C_{1-10} que tiene 1-5 heteroátomos, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{1-6}, $-C\equiv C-$, un grupo heteroalifático C_1–C_6 bivalente que tiene 1-5 heteroátomos, $-C(R')_2-$, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, $-P(OR')[B(R')_3]-$, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− o $-OP(OR')[B(R')_3]O-$, y uno o más átomos de carbono o nitrógeno se reemplazan opcional e independientemente con Cy^L. En algunas

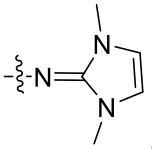
modalidades, L^{L2} es −Cy−. En algunas modalidades, L^{L1} es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^{L3} es un enlace covalente. En algunas modalidades, −N=C(–L^{L1}−Cy−L^{L3}–R')$_2$. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C(–L^{L1}−Cy−L^{L3}–R')$_2$. En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  .

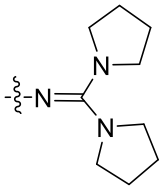
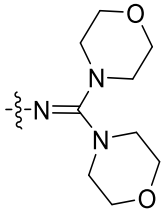
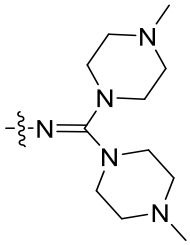
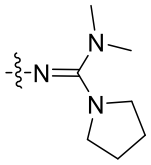
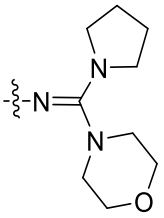
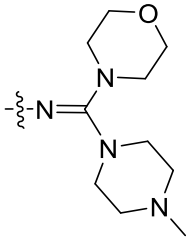
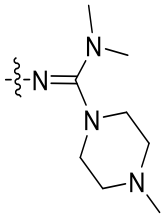
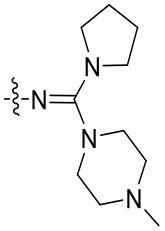
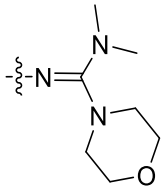
[0568] En algunas modalidades, como se utiliza en la presente descripción, L es un enlace covalente. En algunas modalidades, L es un grupo bivalente, opcionalmente sustituido, lineal o ramificado que se selecciona de un grupo alifático C_{1-30} y un grupo heteroalifático C_{1-30} que tiene 1-10 heteroátomos, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{1-6}, —C≡C—, un grupo heteroalifático C_1–C_6 bivalente que tiene 1-5 heteroátomos, −C(R')$_2$−, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− o −OP(OR')[B(R')$_3$]O−, y uno o más átomos de nitrógeno o carbono se reemplazan opcional e independientemente con Cy^L. En algunas modalidades, L es un grupo bivalente, opcionalmente sustituido, lineal o ramificado que se selecciona de un grupo alifático C_{1-30} y un grupo heteroalifático C_{1-30} que tiene 1-10 heteroátomos, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e

independientemente por un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de —C≡C—, −C(R')$_2$−, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− o −OP(OR')[B(R')$_3$]O−, y uno o más átomos de nitrógeno o carbono se reemplazan opcional e independientemente con Cy^L. En algunas modalidades, L es un grupo bivalente, opcionalmente sustituido, lineal o ramificado que se selecciona de un grupo alifático C$_{1-10}$ y un grupo heteroalifático C$_{1-10}$ que tiene 1-10 heteroátomos, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de —C≡C—, −C(R')$_2$−, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S−, −C(O)O−, −P(O)(OR')−, −P(O)(SR')−, −P(O)(R')−, −P(O)(NR')−, −P(S)(OR')−, −P(S)(SR')−, −P(S)(R')−, −P(S)(NR')−, −P(R')−, −P(OR')−, −P(SR')−, −P(NR')−, −P(OR')[B(R')$_3$]−, −OP(O)(OR')O−, −OP(O)(SR')O−, −OP(O)(R')O−, −OP(O)(NR')O−, −OP(OR')O−, −OP(SR')O−, −OP(NR')O−, −OP(R')O− o −OP(OR')[B(R')$_3$]O−, y uno o más átomos de nitrógeno o carbono se reemplazan opcional e independientemente con Cy^L. En algunas modalidades, una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de —C≡C—, −C(R')$_2$−, −Cy−, −O−, −S−, −S−S−, −N(R')−, −C(O)−, −C(S)−, −C(NR')−, −C(O)N(R')−, −N(R')C(O)N(R')−, −N(R')C(O)O−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, −S(O)$_2$N(R')−, −C(O)S− o −C(O)O−.

[0569] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es un enlace internucleotídico de fosforil guanidina. En algunas modalidades, −X−R^L es −N=C[N(R')$_2$]$_2$. En algunas modalidades, cada R' es independientemente R. En algunas modalidades, R es alifático C$_{1-6}$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, un R' en un átomo de nitrógeno se toma con un R' en el otro nitrógeno para formar un anillo como se describe en la presente descripción.

[0570] En algunas modalidades, −X−R^L es  , en donde R^1 y R^2 son independientemente R'. En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas

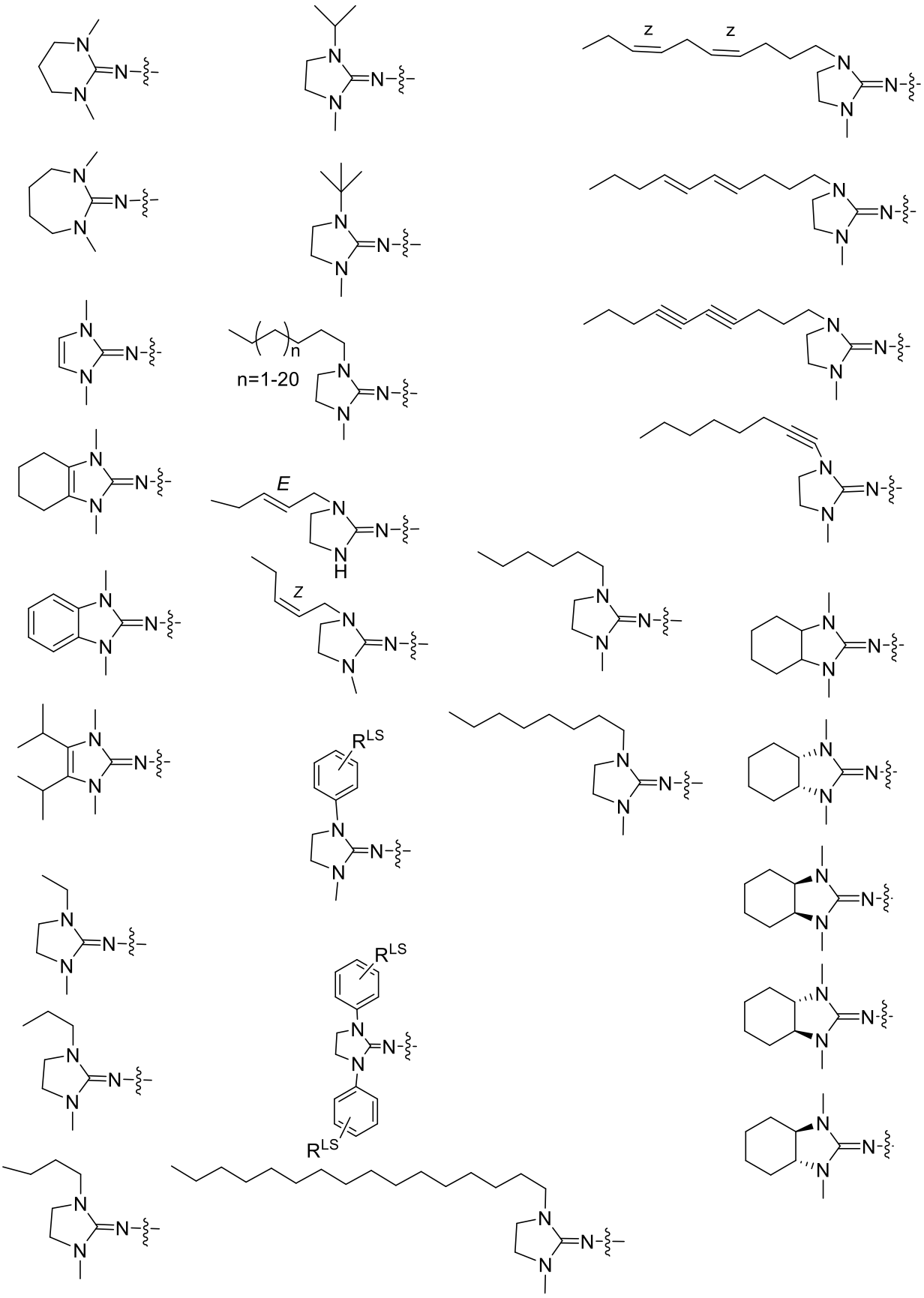
modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, dos R' en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo como se describe en la presente.

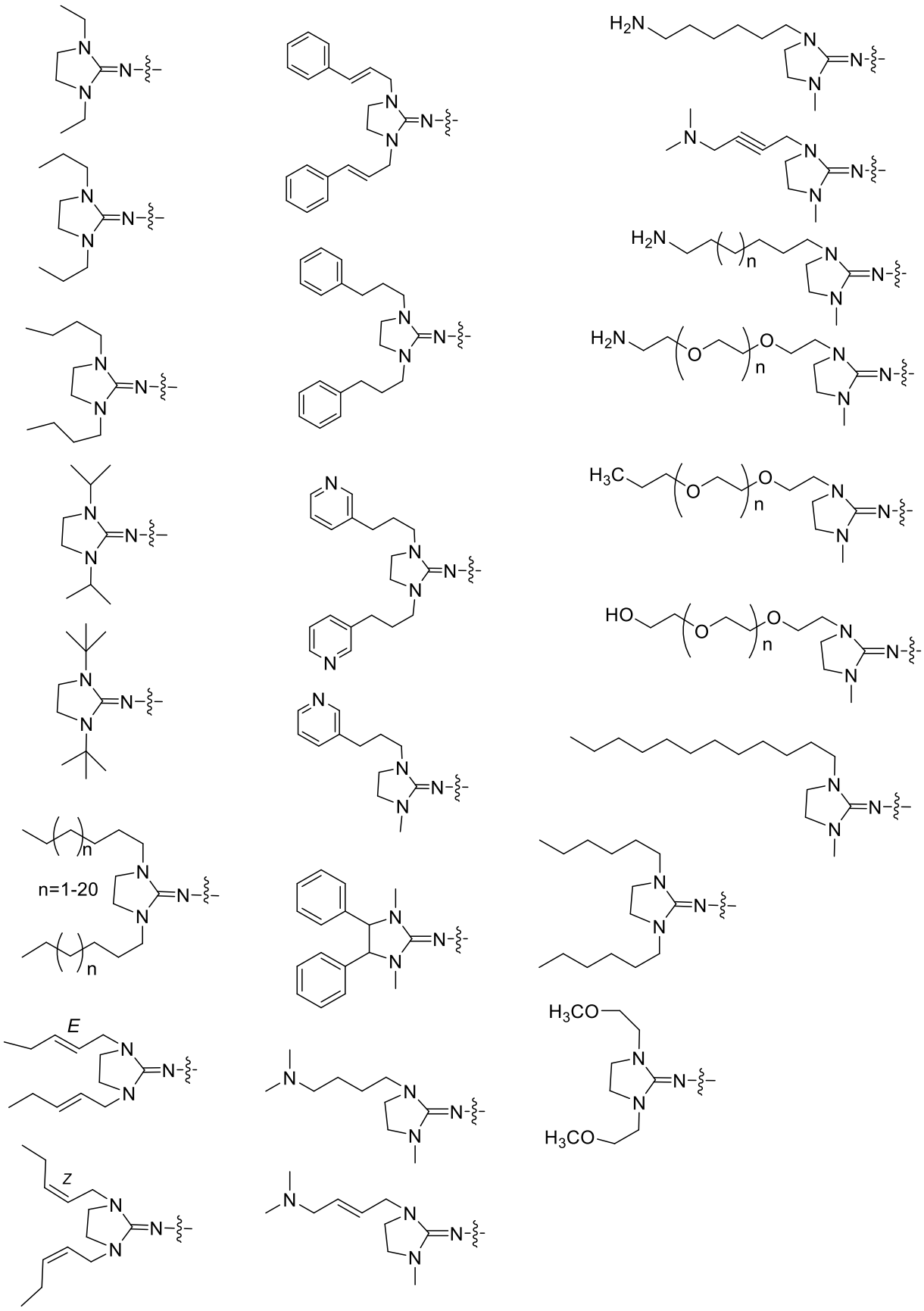
En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  . En algunas modalidades, −X−R^L es  .

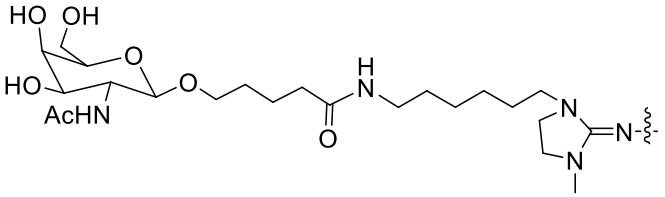
[0571] En algunas modalidades, −X−R^L es R como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R no es hidrógeno. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo.

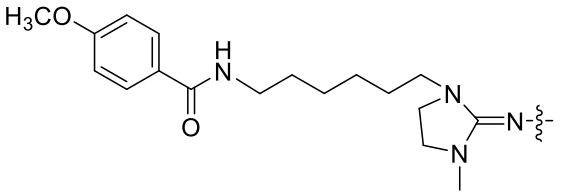
[0572] En algunas modalidades, $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, X es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de $-Y-P^L(-X-R^L)-Z-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-P(O)(-X-R^L)-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-P(S)(-X-R^L)-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-P(-X-R^L)-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-O-P(O)(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-O-P(S)(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de o comprende $-O-P(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de $-O-P(O)(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de $-O-P(S)(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, un enlace tiene la estructura de $-O-P(-X-R^L)-O-$, en donde $-X-R^L$ se selecciona de las Tablas a continuación. En algunas modalidades, en las Tablas a continuación, n es 0-20 o como se describe en la presente.

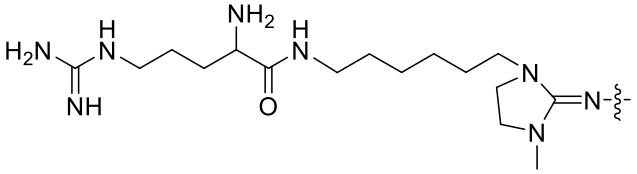
[0573] **Tabla L-1**. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo, $-X-R^L$).

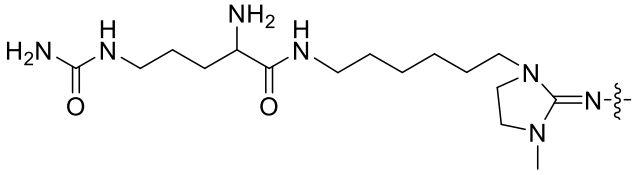

n=1-20
E
Z
Z
Z
R^LS
R^LS
R^LS

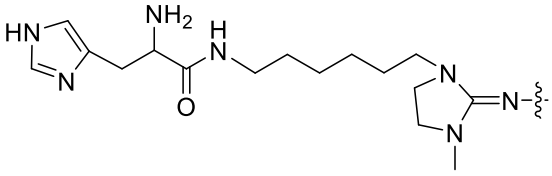

n=1-20
E
z

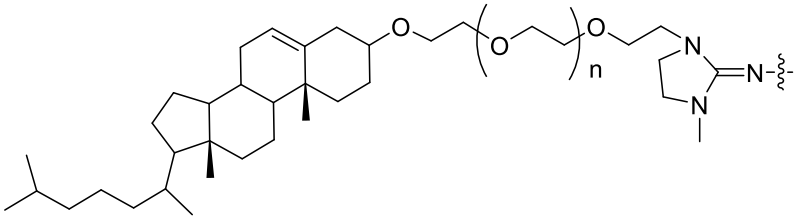


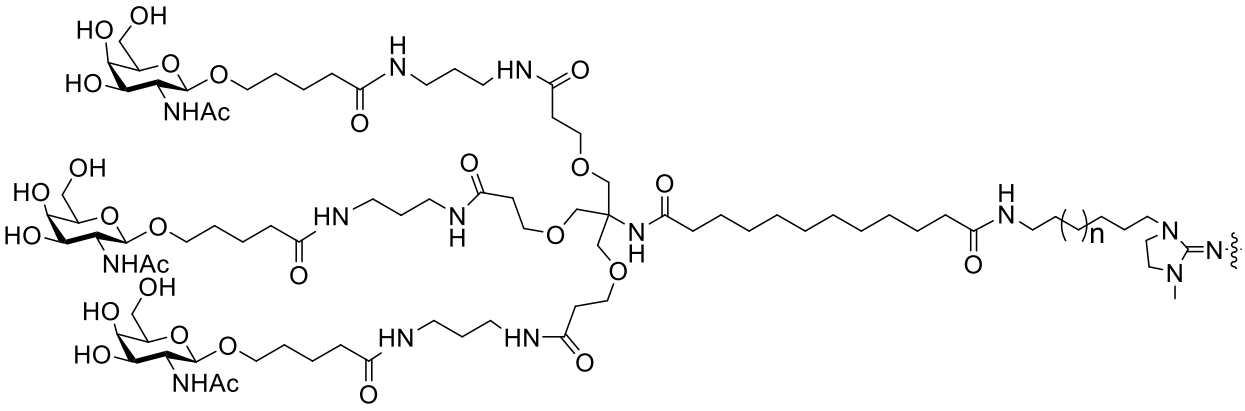












, en donde cada R^{LS} es independientemente R^s. En algunas modalidades, cada R^{LS} es independientemente −Cl, −Br, −F, $-N(Me)_2$ o $-NHCOCH_3$.

Tabla L-2. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo, $-X-R^L$).

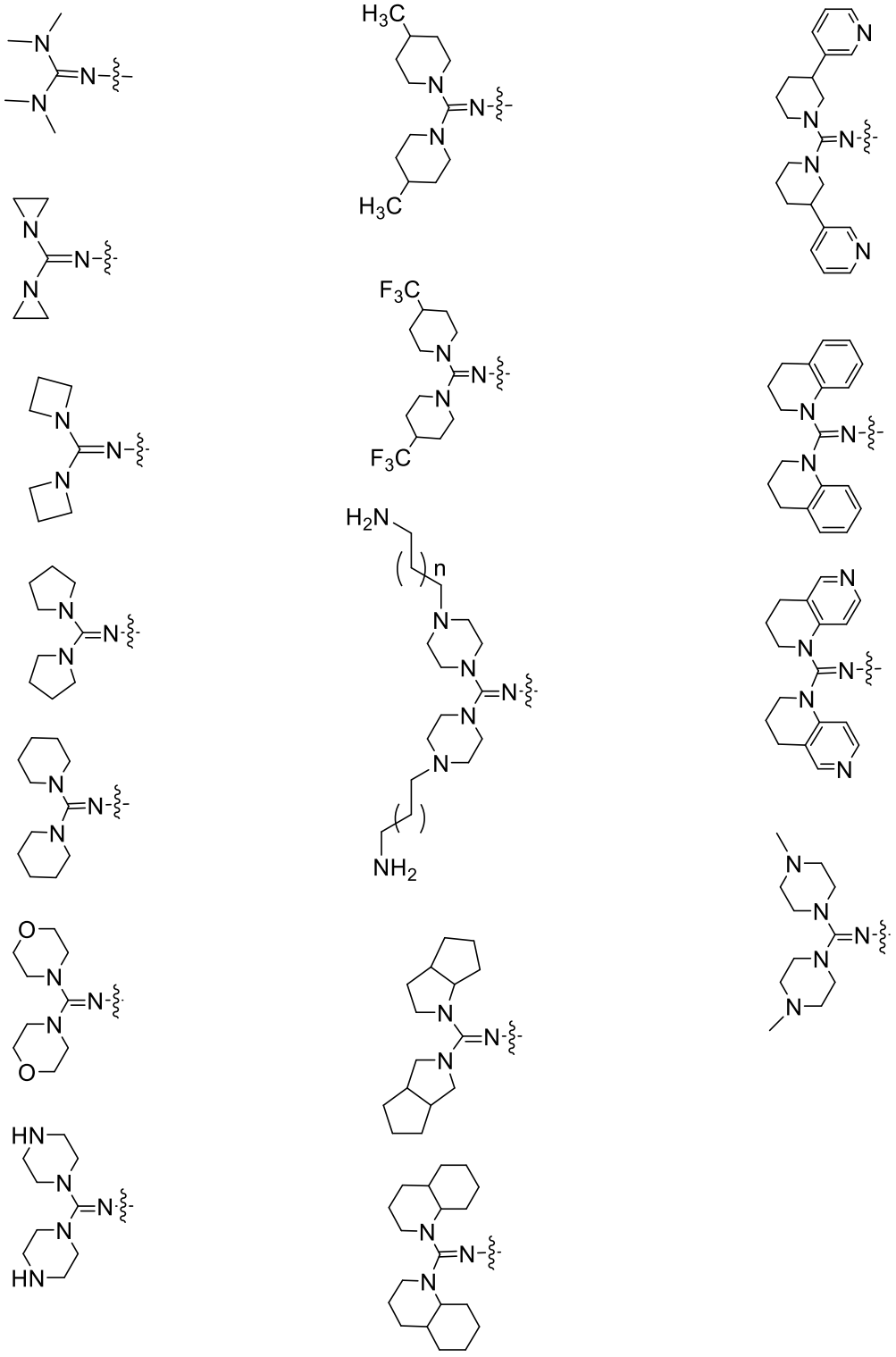
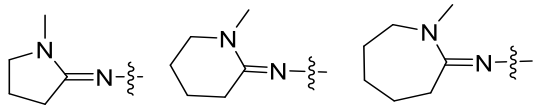
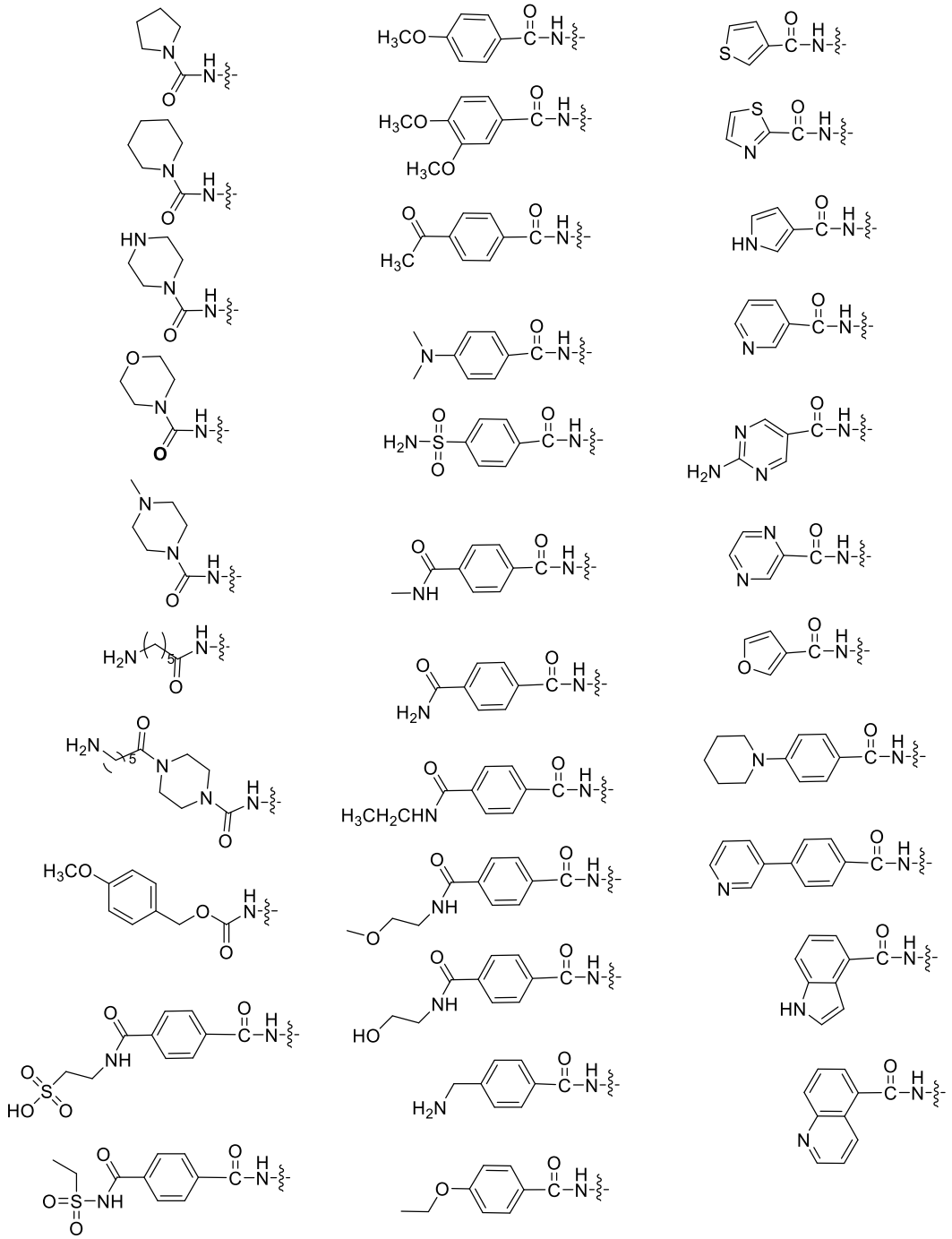


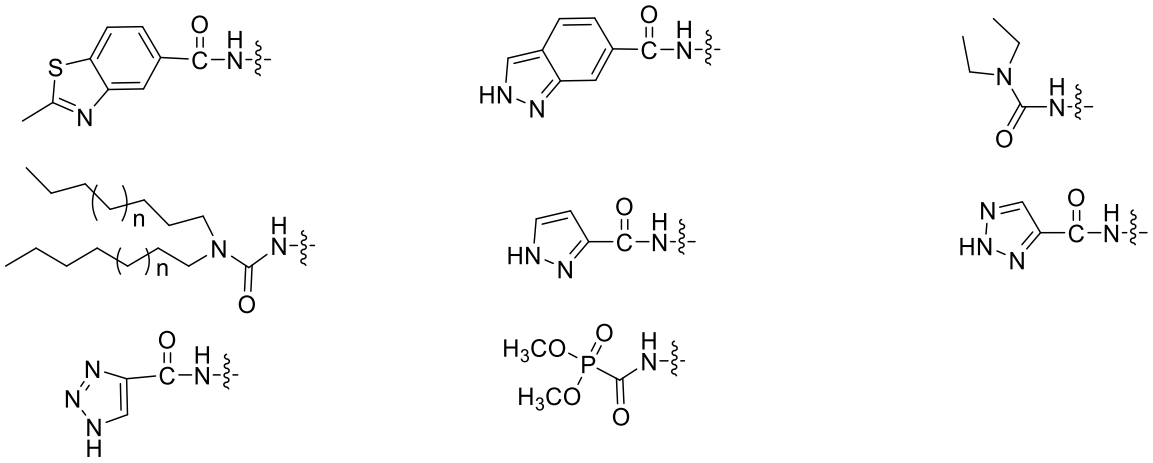
Tabla L-3. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo,

−X−R^L).

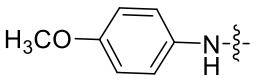


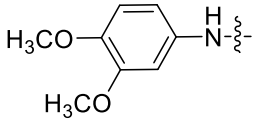
[0574] **Tabla L-4**. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo, −X−R^L).

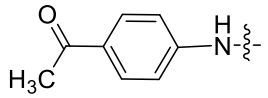


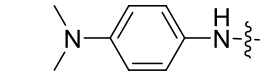


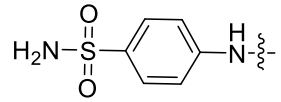
[0575] **Tabla L-5**. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo, −X−R^L).

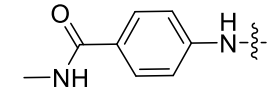


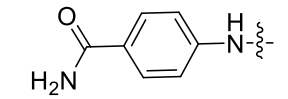


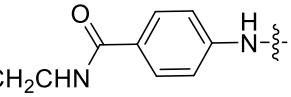


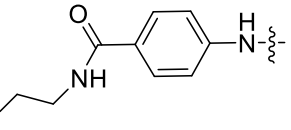


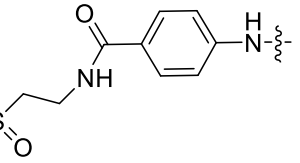


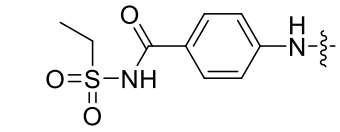


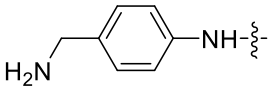


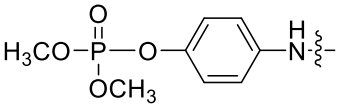


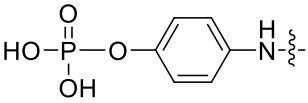


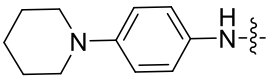


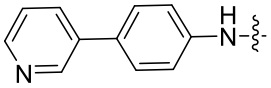


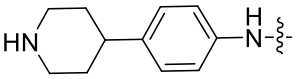


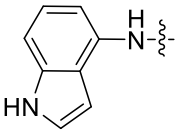


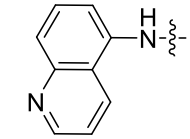


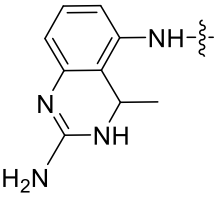


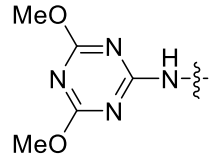


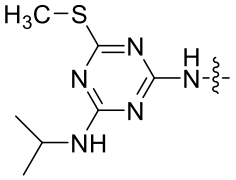


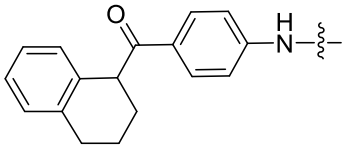


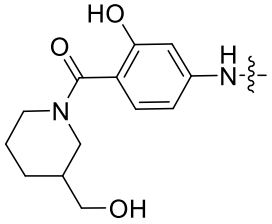


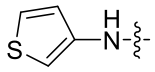


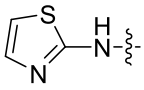


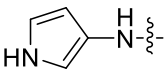


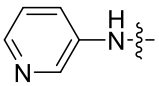


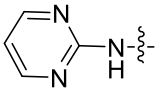


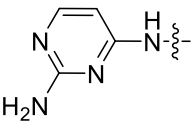












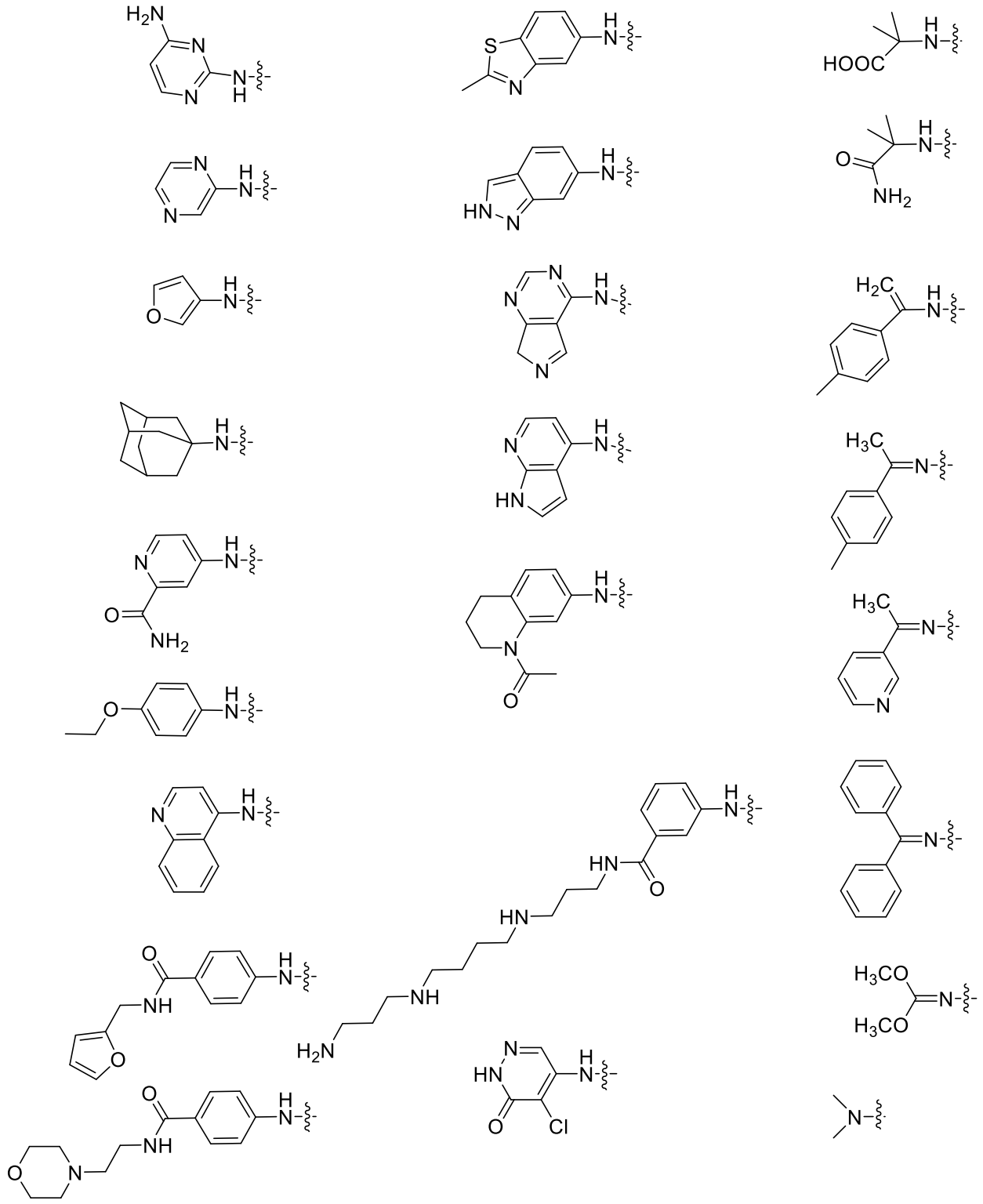
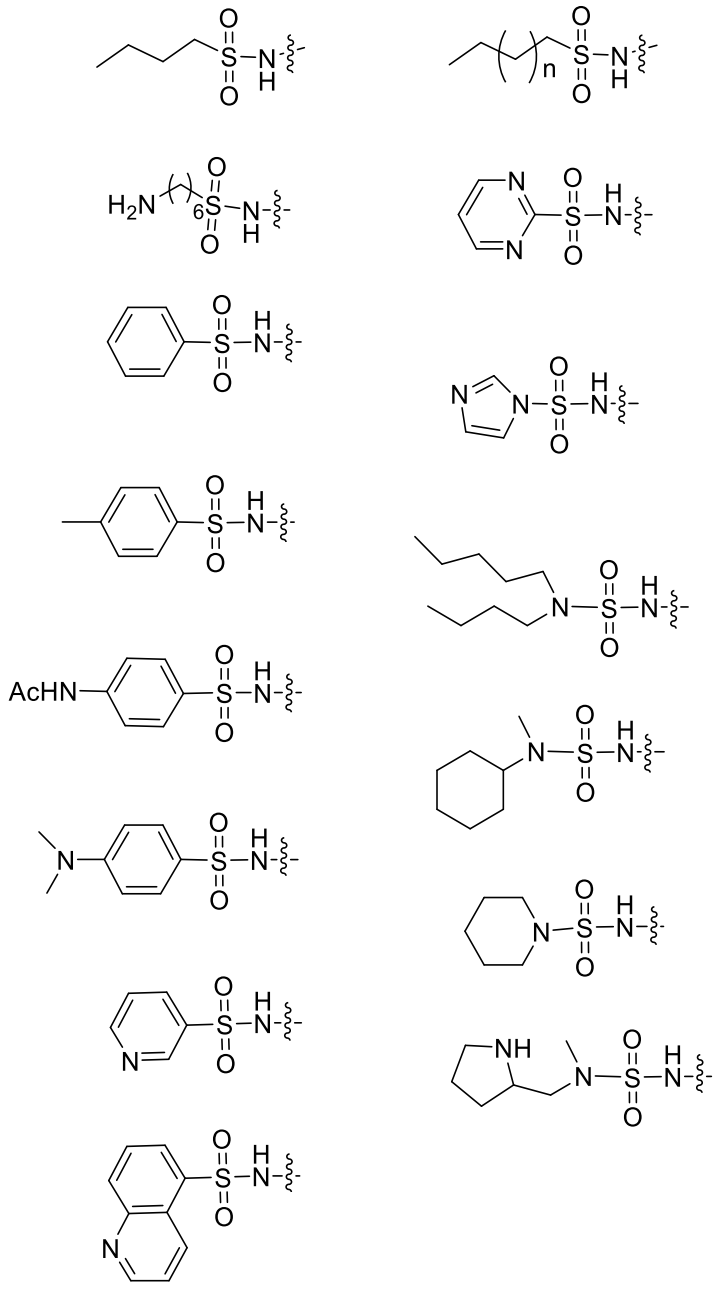
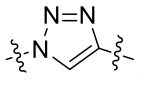
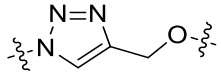


Tabla L-6. Determinados restos útiles unidos a fósforo de enlace (por ejemplo, $-X-R^L$).



[0576] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico, por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa o un enlace internucleotídico neutro, tiene la estructura de $-L^{L1}-Cy^{IL}-L^{L2}-$. En algunas modalidades, L^{L1} está unido a un carbono 3' de un azúcar. En algunas modalidades, L^{L2} está unido a un carbono 5' de un azúcar. En algunas modalidades, L^{L1} es $-O-CH_2-$. En algunas modalidades, L^{L2} es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^{L2} es un $-N(R')-$. En algunas modalidades, L^{L2} es un $-NH-$. En algunas modalidades, L^{L2} está unido a un carbono 5' de un azúcar, cuyo carbono 5' está sustituido con =O. En algunas modalidades, Cy^{IL} es un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-5 heteroátomos. En algunas

modalidades, Cy^{IL} es un anillo de triazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy^{IL} es  . En algunas modalidades, un enlace es  .

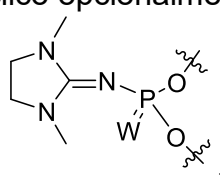
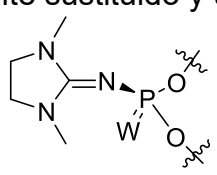
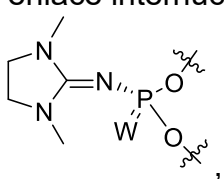
[0577] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa tiene la estructura de $-OP(=W)(-N(R')_2)-O-$.

[0578] En algunas modalidades, R' es R. En algunas modalidades, R' es H. En algunas modalidades, R' es $-C(O)R$. En algunas modalidades, R' es $-C(O)OR$. En algunas modalidades, R' es $-S(O)_2R$.

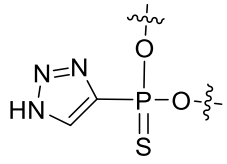
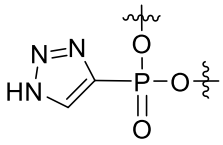
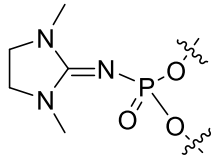
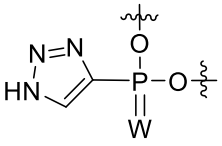
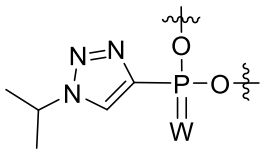
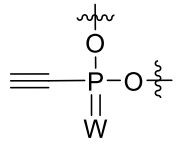
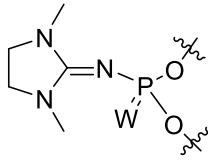
[0579] En algunas modalidades, R" es $-NHR'$. En algunas modalidades, $-N(R')_2$ es $-NHR'$.

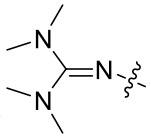
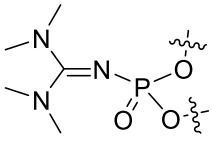
[0580] Como se describe en la presente, algunas modalidades, R es H. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es metilo sustituido. En algunas modalidades, R es etilo. En algunas modalidades, R es etilo sustituido.

[0581] En algunas modalidades, como se describe en la presente, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro.

[0582] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado (por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa) comprende triazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es o comprende triazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado (por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa) comprende alquinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' es alquinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R' comprende un triple enlace opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto triazol o alquino. En algunas modalidades, R' es o comprende un resto triazol o alquino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un resto triazol, por ejemplo, un grupo triazolilo, está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un resto triazol, por ejemplo, un grupo triazolilo) está sustituido. En algunas modalidades, un resto triazol no está sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto de guanidina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado comprende un resto de guanidina cíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R', R^L o $-X-R^L$, es o comprende un resto guanidina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R', R^L o $-X-R^L$, es o comprende un resto de guanidina cíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R', R^L o $-X-R^L$ comprende un resto de guanidina cíclico opcionalmente sustituido y un enlace internucleotídico tiene la estructura de:  ,  o  , en donde W es O o S. En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, W es S.

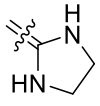
En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa se controla estereoquímicamente.

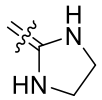
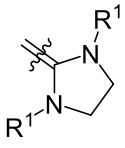
[0583] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa o un enlace internucleotídico neutro es un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa o un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo triazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol (por ejemplo, un grupo triazolilo opcionalmente sustituido) tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto triazol tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico, por ejemplo, un enlace internucleotídico con carga no negativa, un enlace internucleotídico neutro, comprende un resto de guanidina cíclico. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que comprende un resto guanidina cíclico tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, o un enlace internucleotídico neutro, es o comprende una estructura seleccionada de  ,  ,  , o  , en donde W es O o S.

[0584] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico comprende un grupo Tmg (). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico comprende un grupo Tmg y tiene la estructura de  (el "enlace internucleotídico Tmg"). En algunas modalidades, los enlaces internucleotidicos

neutros incluyen enlaces internucleotidicos de PNA y PMO, y un enlace internucleotidico de Tmg.

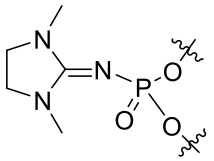
[0585] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo o heteroarilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo o heteroarilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, dicho grupo heterociclilo o heteroarilo es de un anillo de 5 miembros. En algunas modalidades, dicho grupo heterociclilo o heteroarilo es de un anillo de 6 miembros.

[0586] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un grupo heteroarilo se une directamente a un enlace de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, en donde al menos un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, al menos dos heteroátomos son nitrógeno. En algunas modalidades, un grupo heterociclilo se une directamente a un enlace de fósforo. En algunas modalidades, un grupo heterociclilo se une a un enlace de fósforo a través de un enlazador, por ejemplo, =N− cuando el grupo heterociclilo es parte de un resto guanidina que se une a un enlace de fósforo a través de su =N−. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un enlace

internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  sustituido. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa comprende un grupo  . En algunas modalidades, cada R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^1 es independientemente metilo.

[0587] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, por ejemplo, un enlace internucleotídico neutro no se controla quiralmente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa se controla quiralmente. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa se controla quiralmente y su enlace de fósforo es Rp. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa se controla quiralmente y su enlace de fósforo es Sp.

[0588] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico no comprende enlace de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −C(O)−(O) − o − C(O) − N(R')−, en donde R' es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −C(O)−(O)−. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico tiene la estructura de −C(O)−N(R')−, en donde R' es como se describe en la presente descripción. En diversas modalidades, −C(O)− está unido a nitrógeno. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es o comprende −C(O)−O− que es parte de un resto de carbamato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es o comprende −C(O)−O− que es parte de un resto de urea.

[0589] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más enlaces internucleotídicos neutros. En algunas modalidades, cada uno de los enlaces internucleotídicos con carga no negativa y/o enlaces internucleotídicos neutros se controla quiralmente de forma opcional e independiente. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa en un oligonucleótido es independientemente un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico neutro en un oligonucleótido es independientemente un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En algunas modalidades, al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa/enlace internucleotídico neutro tiene la estructura de  . En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico con carga no negativa en donde su enlace de fósforo está en configuración Rp, y al menos un enlace

internucleotídico con carga no negativa en donde su enlace de fósforo está en configuración Sp.

[0590] En muchas modalidades, como se demuestra ampliamente, los oligonucleótidos de la presente descripción comprenden dos o más enlaces internucleotídicos diferentes. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico de fosforotioato y un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico de fosforotioato, un enlace internucleotídico con carga no negativa y un enlace fosfato natural. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es n001, n003, n004, n006, n008 o n009, n013, n020, n021, n025, n026, n029, n031, n037, n046, n047, n048, n054 o n055). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es n001. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato se controla quiralmente de forma independiente. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico modificado quiral se controla quiralmente de forma independiente. En algunas modalidades, uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa no se controlan quiralmente.

[0591] Una conexión típica, como en el ADN y ARN natural, es que un enlace internucleotídico forma enlaces con dos azúcares (que pueden estar sin modificar o modificados como se describe en la presente). En muchas modalidades, como se ejemplifica en la presente, un enlace internucleotídico forma enlaces a través de sus átomos de oxígeno o heteroátomos con una ribosa o desoxirribosa opcionalmente modificada en su carbono 5', y la otra ribosa o desoxirribosa opcionalmente modificada en su carbono 3'. En algunas modalidades, los enlaces internucleotídicos conectan azúcares que no son azúcares de ribosa, por ejemplo, azúcares que comprenden átomos de anillo N y azúcares acíclicos como se describe en la presente.

[0592] En algunas modalidades, cada unidad de nucleósido conectada por un enlace internucleotídico comprende independientemente una nucleobase que es independientemente un A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, o un tautómero opcionalmente sustituido de A, T, C, G o U.

[0593] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende un enlace internucleotídico modificado (por ejemplo, un enlace internucleotídico modificado que tiene la estructura de Fórmula **I**, **I-a**, **I-b** o **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc., o una sal de este) como se describe en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612 los enlaces internucleotídicos (por ejemplo, los de Fórmula **I**, **I-a**, **I-b** o **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc.,) de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia. En

algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En algunas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados comprenden uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico con carga positiva. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa es un enlace internucleotídico neutro. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos que comprenden uno o más enlaces internucleotídicos neutros. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa o un enlace internucleotídico neutro (por ejemplo, uno de Fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc.) es como se describe en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa o enlace internucleotídico neutro es uno de la Fórmula **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **I-n-4**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**, **II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**, etc. como se describe en WO 2018/223056, WO 2019/032607, WO 2019/075357, WO 2019/032607, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612, dichos enlaces internucleotídicos de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia.

[0594] Como se describe en la presente, varias variables pueden ser R, por ejemplo, R', R^L, etc. En la presente descripción se describen varias modalidades para R (por ejemplo, cuando se describen variables que pueden ser R). Dichas modalidades son generalmente útiles para todas las variables que pueden ser R. En algunas modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades, R es C_{1-30} opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) alifático. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-20} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, R es etilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es propilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es isopropilo. En algunas modalidades, R es butilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es pentilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es hexilo opcionalmente sustituido.

[0595] En algunas modalidades, R es cicloalifático de 3-30 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30). En algunas modalidades, R es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cicloalifático es monocíclico, bicíclico o policíclico, en donde cada unidad monocíclica está

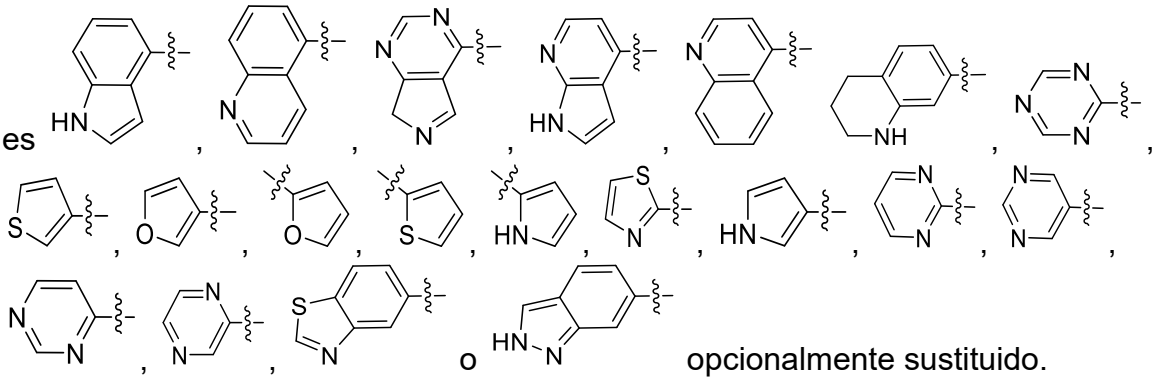
independientemente saturada o parcialmente saturada. En algunas modalidades, R es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es adamantilo opcionalmente sustituido.

[0596] En algunas modalidades, R es C_{1-30} opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) heteroalifático que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-20} opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterocicloalifático de 3-30 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, heterocicloalifático es monocíclico, bicíclico o policíclico, en donde cada unidad monocíclica está independientemente saturada o parcialmente saturada.

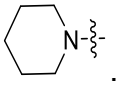
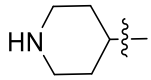
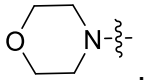
[0597] En algunas modalidades, R es arilo C_{6-30} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilo C_{6-14}. En algunas modalidades, R es arilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilo policíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilalifático C_{6-30} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilheteroalifático C_{6-30} que tiene 1-10 heteroátomos.

[0598] En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5-30 miembros opcionalmente sustituido (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido

que tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un heteroátomo es nitrógeno.

[0599] En algunas modalidades, R es 2-piridinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 3-piridinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es 4-piridinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es  opcionalmente sustituido.

[0600] En algunas modalidades, R es heterociclilo de 3-30 miembros opcionalmente sustituido (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 3 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, R es heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo policíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo saturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un heteroátomo es nitrógeno. En algunas

modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, R está opcionalmente sustituido  .

[0601] En algunas modalidades, dos grupos R se toman opcional e independientemente juntos para formar un enlace covalente. En algunas modalidades, dos o más grupos R en el mismo átomo se toman opcional e independientemente junto con el átomo para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo, 0-10 heteroátomos. En algunas modalidades, dos o más grupos R en dos o más átomos se toman opcional e independientemente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3-30 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además de los átomos intermedios, 0-10 heteroátomos.

[0602] Varias modalidades pueden comprender un anillo opcionalmente sustituido, o se pueden tomar junto con sus átomos intermedios para formar un anillo. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-30 miembros (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30). En algunas modalidades, un anillo tiene 3-20 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-15 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-10 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-8 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-7 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 3-6 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 4-20 miembros. En algunas modalidades, un anillo tiene 5-20 miembros. En algunas modalidades, un anillo es monocíclico. En algunas modalidades, un anillo es bicíclico. En algunas modalidades, un anillo es policíclico. En algunas modalidades, cada anillo monocíclico o cada unidad de anillo monocíclico en anillos bicíclicos o policíclicos está independientemente saturado, parcialmente saturado o aromático. En algunas modalidades, cada anillo monocíclico o cada unidad de anillo monocíclico en anillos bicíclicos o policíclicos tiene independientemente 3-10 miembros y tiene 0-5 heteroátomos.

[0603] En algunas modalidades, cada heteroátomo se selecciona independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio y fósforo. En algunas modalidades, cada heteroátomo se selecciona independientemente de oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. En algunas modalidades, cada heteroátomo se selecciona independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, un heteroátomo se encuentra en una forma oxidada.

[0604] Como aprecian los expertos en la técnica, se pueden utilizar muchos otros tipos de enlaces internucleotídicos de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, los descritos en la patente estadounidense núms. 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,177,195; 5,023,243; 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,188,897; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,264,423; 5,264,564; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,938; 5,405,939; 5,434,257;

5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,466,677; 5,470,967; 5,476,925; 5,489,677; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,307; 5,541,316; 5,550,111; 5,561,225; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,625,050; 5,633,360; 5,663,312; 5,677,437; 5,677,439; 6,160,109; 6,239,265; 6,028,188; 6,124,445; 6,169,170; 6,172,209; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; o RE39464. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es uno descrito en US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, WO 2017192664, WO 2017015575, WO2017062862, WO 2018067973, WO 2017160741, WO 2017192679, WO 2017210647, WO 2018098264, PCT/US18/35687, PCT/US18/38835 o PCT/US18/51398, las nucleobases, azúcares, enlaces internucleotídicos, auxiliares/reactivos quirales y tecnologías para la síntesis de oligonucleótidos (reactivos, condiciones, ciclos, etc.) de cada uno de los cuales se incorpora independientemente a la presente mediante referencia.

[0605] En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico en un oligonucleótido cd se selecciona independientemente de un enlace fosfato natural, un enlace fosforotioato y un enlace internucleotídico con carga no negativa (por ejemplo, n001). En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico en un oligonucleótido cd se selecciona independientemente de un enlace fosfato natural, un enlace fosforotioato y un enlace internucleotídico neutro (por ejemplo, n001).

[0606] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende uno o más nucleótidos que comprenden independientemente una modificación de fósforo propensa a la "autoliberación" en determinadas condiciones. Es decir, en determinadas condiciones, una modificación de fósforo particular se diseña de modo que se autoescinde del oligonucleótido cs para proporcionar, por ejemplo, un enlace fosfato natural. En determinadas modalidades, dicha modificación de fósforo tiene una estructura de -O-L-R^1, en donde L es L^B como se describe en la presente descripción, y R^1 es R' como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, una modificación de fósforo tiene una estructura de −S−L−R^1, en donde cada L y R^1 es independientemente como se describe en la presente descripción. Se pueden encontrar determinados ejemplos de dichos grupos de modificación de fósforo en US 9982257. En determinadas modalidades, un grupo de autoliberación comprende un grupo morfolino. En determinadas modalidades, un grupo de autoliberación se caracteriza por la capacidad de administrar un agente al enlazador de fósforo internucleotídico, agente que facilita la modificación adicional del átomo de fósforo tal como, por ejemplo, desulfuración. En determinadas modalidades, el agente es agua y la modificación adicional es hidrólisis para formar un enlace fosfato natural.

[0607] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs comprende uno o más enlaces internucleotídicos que mejoran una o más propiedades y/o actividades farmacéuticas del oligonucleótido. Está bien documentado en la técnica que ciertos oligonucleótidos se degradan rápidamente por las nucleasas y exhiben una absorción celular deficiente a través de la membrana celular citoplasmática (Poijarvi-Virta et ál., Curr. Med. Chem. (2006), 13(28);3441-65; Wagner et ál., Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51; Peyrottes et ál., Mini Rev. Med. Chem. (2004),

4(4):395-408; Gosselin et ál., (1996), 43(1):196-208; Bologna et ál., (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41). Vives et al. (Nucleic Acids Research (1999), 27(20): 4071-76) informaron que los pro-oligonucleótidos de sulfato de terc-butilo mostraron una penetración celular notablemente mayor en comparación con el oligonucleótido original en ciertas condiciones.

[0608] Los oligonucleótidos de cadena doble pueden comprender varios números de enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 5% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 10% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 15% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 20% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 25% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 30% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 35% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, 40% o más de los enlaces internucleotídicos de los oligonucleótidos cd proporcionados son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados comprenden 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 2. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 3. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 4. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 5. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 6. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 7. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces fosfato naturales es 8. En determinadas modalidades, algunos o todos los enlaces fosfato naturales son consecutivos.

[0609] En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que, en al menos algunos casos, los enlaces internucleotídicos *S*p, entre otras cosas, en el extremo 5’ y/o 3’ pueden mejorar la estabilidad de los oligonucleótidos cd. En determinadas modalidades, la presente descripción demuestra que, entre otras cosas, los enlaces fosfato naturales y/o los enlaces internucleotídicos *R*p pueden mejorar la eliminación de oligonucleótidos cd de un sistema. Como apreciará un experto en la técnica, se pueden utilizar diversos ensayos conocidos en la técnica para evaluar dichas propiedades de acuerdo con la presente descripción.

[0610] En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato en un oligonucleótido cd o una porción de este (por ejemplo, un dominio, un subdominio, etc.) se controla quiralmente de forma independiente. En

determinadas modalidades, cada uno es independientemente *S*p o *R*p. En determinadas modalidades, un nivel alto es *S*p como se describe en la presente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato en un oligonucleótido cd o una porción de este se controla quiralmente y es *S*p. En determinadas modalidades, uno o más, por ejemplo, aproximadamente 1-5 (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5) es *R*p.

[0611] En determinadas modalidades, como se ilustra en determinados ejemplos, un oligonucleótido cd o una porción de este comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa, cada uno de los cuales se controla quiralmente de forma opcional e independiente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa es independientemente n001. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa quiral no se controla quiralmente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa quiral no se controla quiralmente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa quiral se controla quiralmente. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa quiral se controla quiralmente y es *R*p. En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa quiral se controla quiralmente y es *S*p. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa quiral se controla quiralmente. En determinadas modalidades, la cantidad de enlaces internucleotídicos con carga no negativa en un oligonucleótido cd o una porción de este es de aproximadamente 1-10 o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 1. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 2. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 3. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 4. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 5. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 6. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 7. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 8. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 9. En determinadas modalidades, es de aproximadamente 10. En determinadas modalidades, dos o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa son consecutivos. En determinadas modalidades, dos enlaces internucleotídicos con carga no negativa no son consecutivos. En determinadas modalidades, todos los enlaces internucleotídicos con carga no negativa en un oligonucleótido cd o una porción de este son consecutivos (por ejemplo, 3 enlaces internucleotídicos con carga no negativa consecutivos). En determinadas modalidades, un enlace internucleotídico con carga no negativa, o dos o más (por ejemplo, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, etc.) enlaces internucleotídicos con carga no negativa consecutivos, se encuentran en el extremo 3’ de un oligonucleótido cd o una porción de este. En determinadas modalidades, los últimos dos o tres o cuatro enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido cd o una porción de este comprenden al menos un enlace internucleotídico que no es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, los últimos dos o tres o cuatro enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido cd o una porción de este comprenden al menos un enlace internucleotídico que no es

n001. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico que une los dos primeros nucleósidos de un oligonucleótido cd o una porción de este es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico que une los últimos dos nucleósidos de un oligonucleótido cd o una porción de este es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico que une los primeros dos nucleósidos de un oligonucleótido cd o una porción de este es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En determinadas modalidades, es *S*p. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico que une los dos últimos nucleósidos de un oligonucleótido cd o una porción de este es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En determinadas modalidades, es *S*p.

[0612] En determinadas modalidades, uno o más enlaces internucleotídicos quirales se controlan quiralmente y uno o más enlaces internucleotídicos quirales no se controlan quiralmente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato se controla quiralmente de forma independiente, y uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa no se controlan quiralmente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato se controla quiralmente de forma independiente, y cada enlace internucleotídico con carga no negativa no se controla quiralmente. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico entre los dos primeros nucleósidos de un oligonucleótido cd es un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, el enlace internucleotídico entre los últimos dos nucleósidos es cada uno independientemente un enlace internucleotídico con carga no negativa. En determinadas modalidades, ambos son enlaces internucleotídicos con carga no negativa independientemente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa es independientemente un enlace internucleotídico neutro. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico con carga no negativa es independientemente n001.

[0613] En determinadas modalidades, un nivel controlado de oligonucleótidos cd en una composición son oligonucleótidos cd deseados. En determinadas modalidades, de todos los oligonucleótidos cd en una composición que comparte una secuencia de bases común (por ejemplo, una secuencia deseada con un propósito), o de todos los oligonucleótidos cd en una composición, nivel de oligonucleótidos cd deseados (que pueden existir en diversas formas (por ejemplo, formas de sal) y típicamente difieren solo en enlaces internucleotídicos no controlados quiralmente (varias formas del mismo estereoisómero pueden considerarse iguales para este propósito)) es de aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100% o al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 50%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 60%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 70%. En determinadas

modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 75%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 80%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 85%. En determinadas modalidades, un nivel es de al menos aproximadamente 90%. En determinadas modalidades, un nivel es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% y nc es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente como se describe en la presente descripción (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más). En determinadas modalidades, un nivel es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es 95%-100%.

[0614] Se pueden utilizar varios tipos de enlaces internucleotídicos en combinación con otros elementos estructurales, por ejemplo, azúcares, para lograr las propiedades y/o actividades de oligonucleótidos cd deseadas. Por ejemplo, la presente descripción utiliza rutinariamente enlaces internucleotídicos modificados y azúcares modificados, opcionalmente con enlaces fosfato naturales y azúcares naturales, en el diseño de oligonucleótidos cd. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que comprende uno o más azúcares modificados. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que comprende uno o más azúcares modificados y uno o más enlaces internucleotídicos modificados, uno o más de los cuales son enlaces fosfato naturales.

[0615] **Composiciones de oligonucleótidos de cadena doble**

[0616] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona diversas composiciones de oligonucleótidos cd. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones de oligonucleótidos cd de oligonucleótidos cd descritos en la presente. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos cd, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, comprende una pluralidad de un oligonucleótido descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos ds, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos ds, se controla quiralmente. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos ds, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos ds, no se controla quiralmente (estereoaleatorio).

[0617] El fósforo de enlace de los enlaces fosfato naturales es aquiral. El fósforo de enlace de muchos enlaces internucleotídicos modificados, por ejemplo, enlaces internucleotídicos de fosforotioato, son quirales. En algunas modalidades, durante la preparación de composiciones de oligonucleótidos (por ejemplo, en la síntesis de oligonucleótidos de fosforamidita tradicional), las configuraciones de fósforo de enlace quiral no se diseñan ni controlan a propósito, creando composiciones de oligonucleótidos no controladas quiralmente (estereoaleatorias) (preparaciones sustancialmente racémicas) que son mezclas aleatorias complejas de varios estereoisómeros (diastereoisómeros) - para oligonucleótidos con enlaces internucleotídicos quirales n (el fósforo de enlace es quiral), típicamente 2^n estereoisómeros (por ejemplo, cuando n es 10, 2^{10} =1,032; cuando n es 20, 2^{20} =

1,048,576). Estos estereoisómeros tienen la misma constitución, pero difieren con respecto al patrón de estereoquímica de su fósforo de enlace.

[0618] En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos estereoraleatorios tienen propiedades y/o actividades suficientes para ciertos propósitos y/o aplicaciones. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos estereoaleatorios pueden ser más baratas, más fáciles y/o más simples de producir que las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente. Sin embargo, los estereoisómeros dentro de las composiciones estereoaleatorias pueden tener diferentes propiedades, actividades y/o toxicidades, lo que resulta en efectos terapéuticos inconsistentes y/o efectos secundarios no deseados por composiciones estereoaleatorias, particularmente en comparación con ciertas composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente de oligonucleótidos de la misma constitución.

[0619] *Composiciones de oligonucleótidos de cadena doble controladas quiralmente*

[0620] En algunas modalidades, la presente descripción abarca tecnologías para diseñar y preparar composiciones de oligonucleótidos cd controladas quiralmente. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos cd controlada quiralmente comprende un nivel controlado/predeterminado (no aleatorio como en composiciones estereoaleatorias) de una pluralidad de oligonucleótidos ds, en donde los oligonucleótidos cd comparten la misma estereoquímica de fósforo de enlace en uno o más enlaces internucleotídicos quirales (enlaces internucleotídicos controlados quiralmente). En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad comparten el mismo patrón de centros quirales de la estructura (estereoquímica del fósforo de enlace). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad comparten una constitución común. En algunas modalidades, son estructuralmente idénticos.

[0621] Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos cd que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd, en donde los oligonucleótidos de la pluralidad comparten:

[0622] 1) una secuencia base común, y

[0623] 2) la misma estereoquímica de fósforo de enlace independientemente en uno o más (por ejemplo, aproximadamente 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 o más) enlaces internucleotídicos quirales ("enlaces internucleotídicos controlados quiralmente");

[0624] en donde el nivel de oligonucleótidos cd de la pluralidad en la composición no es aleatorio (por ejemplo, controlado/predeterminado como se describe en la presente).

[0625] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos cd que comprende una pluralidad de oligonucleótidos, en donde los oligonucleótidos de la pluralidad comparten:

[0626] 1) una secuencia base común, y

[0627] 2) la misma estereoquímica de fósforo de enlace independientemente en uno o más (por ejemplo, aproximadamente 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 o más) enlaces internucleotídicos quirales ("enlaces internucleotídicos controlados quiralmente");

[0628] en donde la composición está enriquecida en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos que comparten la secuencia de bases común para oligonucleótidos de la pluralidad.

[0629] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos cd que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd, en donde los oligonucleótidos cd de la pluralidad comparten:

[0630] 1) una secuencia base común, y

[0631] 2) la misma estereoquímica de fósforo de enlace independientemente en uno o más (por ejemplo, aproximadamente 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 o más) enlaces internucleotídicos quirales ("enlaces internucleotídicos controlados quiralmente");

[0632] en donde aproximadamente 1%-100%, (por ejemplo, aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80%-100%, 90%-100%, 95%-100%, 50%-90% o aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%, o al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%) de todos los oligonucleótidos cd en la composición que comparten la secuencia de bases común son oligonucleótidos de la pluralidad.

[0633] En algunas modalidades, el porcentaje/nivel de los oligonucleótidos cd de una pluralidad es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es 90%-100%, y nc es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En algunas modalidades, nc es 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 10%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 20%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 30%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 40%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 50%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 60%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 65%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 70%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 75%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 80%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 85%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 90%. En algunas modalidades, un porcentaje/nivel es de al menos 95%.

[0634] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad comparten un patrón común de enlaces de la estructura. En algunas modalidades, cada oligonucleótido cd de una pluralidad tiene independientemente un enlace internucleotídico de una constitución particular (por ejemplo, −O−P(O)(SH)−O−) o una forma de sal de este (por ejemplo, −O−P(O)(SNa)−O−) independientemente en cada sitio de enlace internucleotídico. En algunas modalidades, los enlaces

internucleotídicos en cada sitio de enlace internucleotídico son de la misma forma. En algunas modalidades, los enlaces internucleotídicos en cada sitio de enlace internucleotídico son de diferentes formas.

[0635] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad comparten una constitución común. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son de la misma forma de una constitución común. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son de dos o más formas de una constitución común. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son cada uno independientemente de un oligonucleótido cd particularmente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o de un oligonucleótido cd que tiene la misma constitución que el oligonucleótido cd particularmente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, aproximadamente 1%-100%, (e.g., aproximadamente 5%-100%, 10%-100%, 20%-100%, 30%-100%, 40%-100%, 50%-100%, 60%-100%, 70%-100%, 80-100%, 90-100%, 95-100%, 50%-90%, o aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%, o al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%) de todos los oligonucleótidos cd en la composición que comparten una constitución común son oligonucleótidos de la pluralidad. En algunas modalidades, un porcentaje de un nivel es o es al menos $(DS)^{nc}$, en donde DS es 90%-100%, y nc es la cantidad de enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En algunas modalidades, nc es 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 10%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 20%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 30%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 40%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 50%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 60%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 65%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 70%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 75%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 80%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 85%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 90%. En algunas modalidades, un nivel es de al menos 95%.

[0636] En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato es independientemente un enlace internucleotídico controlado quiralmente.

[0637] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos cd controlados quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido particular caracterizado por:

[0638] a) una secuencia base común;

[0639] b) un patrón común de enlaces de la estructura;

[0640] c) un patrón común de centros quirales de la estructura;

[0641] en donde la composición está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos cd que tienen la misma secuencia de bases común, para oligonucleótidos cd del tipo de oligonucleótido cd particular.

[0642] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos cd controlados quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd de un tipo de oligonucleótido cd particular caracterizado por:

[0643] a) una secuencia base común;

[0644] b) un patrón común de enlaces de la estructura;

[0645] c) un patrón común de centros quirales de la estructura;

[0646] en donde los oligonucleótidos cd de la pluralidad comprenden al menos un enlace internucleotídico que comprende un enlace común de fósforo en la configuración *S*p;

[0647] en donde la composición está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia de bases común, para oligonucleótidos cd del tipo de oligonucleótido cd particular.

[0648] Los patrones comunes de los centros quirales de la estructura, como aprecian los expertos en la técnica, comprenden al menos un *R*p o al menos un *S*p. Ciertos patrones de centros quirales de la estructura se ilustran, por ejemplo, en la Tabla 1.

[0649] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos cd controlados quiralmente está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos cd que comparten la misma secuencia de bases común y un patrón común de enlaces de la estructura principal, para oligonucleótidos del tipo de oligonucleótido cd particular.

[0650] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad, por ejemplo, un tipo de oligonucleótido cd particular, tienen un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad tienen un patrón común de modificaciones de azúcar. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad tienen un patrón común de modificaciones de bases. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad tienen un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad tienen la misma constitución. En muchas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son idénticos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son del mismo oligonucleótido (como apreciarán los expertos en la técnica, dichos oligonucleótidos cd pueden existir cada uno independientemente en una de las diversas formas del oligonucleótido ds, y pueden ser las mismas o diferentes formas del oligonucleótido). En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son cada uno independientemente del mismo oligonucleótido cd o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0651] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones de oligonucleótidos cd controladas quiralmente, por ejemplo, de muchos oligonucleótidos cd en la Tabla 1 cuya "estereoquímica/enlace" contiene S y/o R. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd de una pluralidad son cada uno independientemente un oligonucleótido particular en la Tabla 1 cuya "estereoquímica/enlace" contiene S y/o R, opcionalmente en varias formas. En

algunas modalidades, los oligonucleótidos de una pluralidad son cada uno independientemente un oligonucleótido particular en la Tabla 1 cuya "estereoquímica/enlace" contiene S y/o R, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0652] En algunas modalidades, el nivel de una pluralidad de oligonucleótidos cd en una composición se puede determinar como el producto de la diastereopureza de cada enlace internucleotídico controlado quiralmente en los oligonucleótidos. En algunas modalidades, la diastereopureza de un enlace internucleotídico que conecta dos nucleósidos en un oligonucleótido (o ácido nucleico) está representada por la diastereopureza de un enlace internucleotídico de un dímero que conecta los mismos dos nucleósidos, en donde el dímero se prepara usando condiciones comparables, en algunos casos, condiciones de ciclo sintético idénticas.

[0653] En algunas modalidades, todos los enlaces internucleotídicos quirales se controlan independientemente, y la composición es una composición de oligonucleótidos completamente controlada quiralmente. En algunas modalidades, no todos los enlaces internucleotídicos quirales son enlaces internucleotídicos controlados quirales, y la composición es una composición de oligonucleótidos parcialmente controlada quiralmente.

[0654] Los oligonucleótidos pueden comprender o consistir en varios patrones de centros quirales de la estructura (patrones de estereoquímica del fósforo de enlace quiral). Ciertos patrones útiles de centros quirales de la estructura se describen en la presente descripción. En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos comparte un patrón común de centros quirales de la estructura, que es o comprende un patrón descrito en la presente descripción (por ejemplo, como en "Estereoquímica y patrones de centros quirales de la estructura", un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido controlado quiralmente en la Tabla 1, etc.).

[0655] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente es una composición de oligonucleótidos quiralmente pura (o estereopura, estereoquímicamente pura), en donde la composición de oligonucleótidos comprende una pluralidad de oligonucleótidos, en donde los oligonucleótidos son independientemente del mismo estereoisómero [que incluye que cada elemento quiral de los oligonucleótidos, que incluye cada fósforo de enlace quiral, se define independientemente (estereodefinido)]. Una composición de oligonucleótido quiralmente pura (o estereopura, estereoquímicamente pura) de un estereoisómero de oligonucleótido no contiene otros estereoisómeros (como aprecian los expertos en la técnica, uno o más estereoisómeros no deseados pueden existir como impurezas de, por ejemplo, preparación, almacenamiento, etc.).

[0656] Las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente pueden demostrar una serie de ventajas sobre las composiciones de oligonucleótidos estereoaleatorios. Entre otras cosas, las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente son más uniformes que las composiciones de oligonucleótidos estereoaleatorias correspondientes con respecto a las estructuras de oligonucleótidos. Al controlar la estereoquímica, se pueden preparar

y evaluar composiciones de estereoisómeros individuales, de modo que se pueda desarrollar una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente de estereoisómeros con propiedades y/o actividades deseadas. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente proporcionan mejores perfiles de administración, estabilidad, eliminación, actividad, selectividad y/o toxicidad en comparación con, por ejemplo, las composiciones de oligonucleótidos estereoaleatorios correspondientes. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente proporcionan una mejor eficacia, menos efectos secundarios y/o regímenes de dosificación más convenientes y efectivos. Entre otras cosas, los patrones de centros quirales de la estructura como se describe en la presente se pueden utilizar para proporcionar una escisión controlada de las dianas de oligonucleótidos (por ejemplo, transcritos tales como pre-ARNm, ARNm maduro, etc.; que incluyen el control de los sitios de escisión, la velocidad y/o el alcance de la escisión en los sitios de escisión, y/o la velocidad y el alcance general de la escisión, etc.).

[0657] En algunas modalidades, los oligonucleótidos en las composiciones proporcionadas, por ejemplo, composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente, son oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE como se describe en la presente.

[0658] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos estereoaleatorios, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd estereoaleatorios. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd estereoaleatorios que es capaz de disminuir el nivel, la actividad o la expresión de un gen de INHBE o un producto génico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd estereoaleatorios que es capaz de disminuir el nivel, actividad o expresión de un gen de INHBE o un producto génico de este, y en donde la secuencia de bases de los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE es, comprende o comprende un intervalo (por ejemplo, al menos 10 o 15 bases contiguas) de una secuencia de bases descrita en la presente (por ejemplo, una secuencia de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa).

[0659] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos comprende uno o más enlaces internucleotídicos que están estereocontrolados (controlados quiralmente; en algunas modalidades, estereopuros) y uno o más enlaces internucleotídicos que son estereoaleatorios. En algunas modalidades, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd comprende uno o más enlaces internucleotídicos que están estereocontrolados (controlados quiralmente; en algunas modalidades, estereopuros) y uno o más enlaces internucleotídicos que son estereoaleatorios.

[0660] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos comprende uno o más enlaces internucleotídicos que están estereocontrolados (por ejemplo, controlados quiralmente o estereopuros) y uno o más enlaces internucleotídicos que son estereoaleatorios. Dichos oligonucleótidos pueden dirigirse a diversas dianas y pueden tener diversas secuencias de bases, y pueden

ser capaces de operar a través de una o más de diversas modalidades (por ejemplo, mecanismo de RNasa H, impedimento estérico, interferencia de ARN de cadena doble o simple, modulación de omisión de exones, CRISPR, aptámero, etc.).

[0661] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente proporcionadas comprenden una pluralidad de oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, de la misma constitución, y tienen uno o más enlaces internucleotídicos. En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos, por ejemplo, en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, es una pluralidad de un oligonucleótido seleccionado de la Tabla 1, en donde el oligonucleótido comprende al menos un fósforo de enlace *R*p o *S*p en un enlace internucleotídico controlado quiralmente. En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos, por ejemplo, en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, es una pluralidad de un oligonucleótido seleccionado de la Tabla 1, en donde cada enlace internucleotídico de fosforotioato en el oligonucleótido se controla quiralmente de forma independiente (cada enlace internucleotídico de fosforotioato es independientemente *R*p o *S*p). En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd es una preparación sustancialmente pura de un solo oligonucleótido en la que los oligonucleótidos en la composición que no son el único oligonucleótido son impurezas del proceso de preparación del único oligonucleótido, en algunos casos, después de ciertos procedimientos de purificación. En algunas modalidades, un solo oligonucleótido es un oligonucleótido de la Tabla 1, en donde cada enlace internucleotídico quiral del oligonucleótido se controla quiralmente (por ejemplo, se indica como S o R pero no X en "Estereoquímica/Enlace").

[0662] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente puede tener, en relación con una composición de oligonucleótidos estereoaleatoria correspondiente, una mayor actividad y/o estabilidad, una mayor administración y/o una menor capacidad para provocar efectos adversos tales como complemento, activación de TLR9, etc. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos estereoaleatoria (no controlada quiralmente) difiere de una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente en que su pluralidad correspondiente de oligonucleótidos no contiene ningún enlace internucleotídico controlado quiralmente, pero la composición de oligonucleótidos estereoaleatoria es idéntica a la composición de oligonucleótidos controlada quiralmente.

[0663] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente que es capaz de disminuir el nivel, la actividad o la expresión de un gen de INHBE o un producto génico de este.

[0664] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente que

es capaz de disminuir el nivel, actividad o expresión de un gen de INHBE o un producto génico de este, y comprende una pluralidad de oligonucleótidos que comparten una secuencia de bases común que es o comprende una secuencia de bases descrita en la presente (por ejemplo, en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa).

[0665] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente proporcionada es una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente es una composición de oligonucleótidos quiralmente pura (o "estereoquímicamente pura"). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos quiralmente pura de un oligonucleótido en la Tabla 1, en donde cada enlace internucleotídico quiral del oligonucleótido se controla quiralmente de forma independiente (*R*p o *S*p, por ejemplo, R o S pero no X en "Estereoquímica/Enlace"). Como entenderá un experto en la técnica, la selectividad química rara vez, si es que alguna vez, logra la integridad (100% absoluto). En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos quiralmente pura comprende una pluralidad de oligonucleótidos, en donde los oligonucleótidos de la pluralidad son estructuralmente idénticos y todos tienen la misma estructura (la misma forma estereoisomérica; en el contexto del oligonucleótido, típicamente la misma forma diastereomérica ya que típicamente existen múltiples centros quirales en un oligonucleótido), y la composición de oligonucleótidos quiralmente pura no contiene ningún otro estereoisómero (en el contexto del oligonucleótido, típicamente diastereómeros ya que típicamente existen múltiples centros quirales en un oligonucleótido; en la medida, por ejemplo, alcanzable por preparación estereoselectiva). Como aprecian los expertos en la técnica, las composiciones de oligonucleótidos estereoraleatorias (o "racémicas", "no controladas quiralmente") son mezclas aleatorias de muchos estereoisómeros (por ejemplo, 2^n diastereoisómeros en donde n es la cantidad de fósforo de enlace quiral para oligonucleótidos en los que otros centros quirales (por ejemplo, centros quirales de carbono en azúcares) se controlan quiralmente, cada uno independientemente existente en una configuración y solo los centros de fósforo de enlace quiral no se controlan quiralmente).

[0666] Ciertos datos que muestran propiedades y/o actividades de la composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, composiciones de INHBE dirigidas a oligonucleótidos cd controladas quiralmente en la disminución del nivel, actividad y/o expresión de un gen diana de INHBE o un producto génico de este, se muestran en, por ejemplo, la sección de Ejemplos de este documento.

[0667] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende oligonucleótidos que comprenden al menos un enlace quiral de fósforo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd que comprende oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE que comprenden al menos un enlace quiral de fósforo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd en la que los

oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden un enlace internucleotídico de fosforotioato controlado quiralmente, en donde el enlace de fósforo tiene una configuración *R*p. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd en la que los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden un enlace internucleotídico de fosforotioato controlado quiralmente, en donde el enlace de fósforo tiene una configuración *S*p.

[0668] En algunas modalidades, en comparación con las composiciones de oligonucleótidos de referencia, las composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente proporcionadas (por ejemplo, composiciones de INHBE dirigidas a oligonucleótidos cd controlados quiralmente) son sorprendentemente efectivas. En algunas modalidades, los efectos biológicos deseados (por ejemplo, como se mide por niveles disminuidos de ARNm, proteínas, etc. cuyos niveles se dirigen a la reducción) se pueden mejorar en más de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o 100 veces (por ejemplo, como se mide por los niveles restantes de ARNm, proteínas, etc.). En algunas modalidades, un cambio se mide por la disminución de un nivel de ARNm no deseado en comparación con una condición de referencia. En algunas modalidades, un cambio se mide por el aumento de un nivel de ARNm deseado en comparación con una condición de referencia. En algunas modalidades, un cambio se mide por la disminución de un nivel de ARNm no deseado en comparación con una condición de referencia. En algunas modalidades, una condición de referencia es la ausencia de tratamiento, por ejemplo, mediante una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente. En algunas modalidades, una condición de referencia es una composición estereoaleatoria correspondiente de oligonucleótidos que tienen la misma constitución.

[0669] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde el enlace de fósforo de al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente es *S*p. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde la mayoría del fósforo de enlace de los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente son *S*p. En algunas modalidades, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95% o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más, de todos los enlaces internucleotídicos de fosforotioato controlados quiralmente son *S*p. En algunas modalidades, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95% o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más, de todos los enlaces internucleotídicos de fosforotioato se controlan quiralmente y son *S*p. En algunas modalidades, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95% o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o

más, de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente (o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos) son *S*p. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde la mayoría de los enlaces internucleotídicos quirales se controlan quiralmente y son *S*p en su enlace de fósforo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde cada enlace internucleotídico quiral se controla quiralmente y cada enlace quiral de fósforo es *S*p. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene un enlace *R*p de fósforo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, en donde al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente comprende un enlace *R*p de fósforo y al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente comprende un enlace *S*p de fósforo. En algunas modalidades, al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato se controla quiralmente y *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 1-5, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces internucleotídicos de fosforotioato se controlan quiralmente y *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95% o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más, de todos los enlaces internucleotídicos no cargados negativamente controlados quiralmente (por ejemplo, n001) son *R*p. En algunas modalidades, cada n001 controlado quiralmente es *R*p.

[0670] *Estereoquímica y patrones de centros quirales de la estructura*

[0671] En contraste con los enlaces de fosfato naturales, el fósforo de enlace de los enlaces internucleotídicos modificados quirales, por ejemplo, enlaces internucleotídicos de fosforotioato, son quirales. Entre otras cosas, la presente descripción proporciona tecnologías (por ejemplo, oligonucleótidos, composiciones, métodos, etc.) que comprenden el control de la estereoquímica del enlace quiral de fósforo en enlaces internucleotídicos quirales. En algunas modalidades, como se demuestra en la presente, el control de la estereoquímica puede proporcionar propiedades y/o actividades mejoradas, que incluyen estabilidad deseada, toxicidad reducida, reducción mejorada de ácidos nucleicos diana, etc. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona patrones útiles de centros quirales de la estructura para oligonucleótidos y/o regiones de estos, cuyo patrón es una combinación de estereoquímica de cada enlace quiral de fósforo (*R*p o *S*p) de enlace quiral de fósforo, indicación de cada enlace aquiral de fósforo (Op, si lo hay), etc. de 5’ a 3’. En algunas modalidades, los patrones de centros quirales de la estructura pueden controlar los patrones de escisión de los ácidos nucleicos diana

cuando se ponen en contacto con los oligonucleótidos proporcionados o composiciones de estos en un sistema de escisión (por ejemplo, ensayo in vitro, células, tejidos, órganos, organismos, sujetos, etc.). En algunas modalidades, los patrones de centros quirales de la estructura mejoran la eficiencia de escisión y/o la selectividad de los ácidos nucleicos diana cuando se ponen en contacto con oligonucleótidos proporcionados o composiciones de estos en un sistema de escisión.

[0672] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es cualquier (Np)n(Op)m, en donde Np es *R*p o *S*p, Op representa un enlace de fósforo que es aquiral (por ejemplo, en cuanto al enlace de fósforo de enlaces fosfato naturales), y cada uno de n y m es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (*S*p)n(Op)m, en donde cada variable es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (*R*p)n(Op)m, en donde cada variable es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (*S*p)(Op)m, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (*R*p)(Op)m, en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es o comprende (Np)n(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es o comprende (*S*p)n(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es o comprende (*R*p)n(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es o comprende (*S*p)(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es o comprende (*R*p)(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es (*S*p)(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es (*R*p)(Op)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es (*S*p)(Op)m, en donde *S*p es la configuración de enlace de fósforo del primer enlace internucleotídico del oligonucleótido desde el extremo 5’. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 5’ es (*R*p)(Op)m, en donde *R*p es la configuración de fósforo de enlace del primer enlace internucleotídico del oligonucleótido desde el extremo 5’. En algunas modalidades, como se describe en la presente descripción, m es 2; en algunas modalidades, m es 3; en algunas modalidades, m es 4; en algunas modalidades, m es 5; en algunas modalidades, m es 6.

[0673] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (Op)m(Np)n, en donde Np es *R*p o *S*p, Op representa un enlace de fósforo que es aquiral (por ejemplo, en cuanto al enlace de fósforo de enlaces fosfato naturales), y cada uno

de n y m es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (Op)m(*S*p)n, en donde cada variable es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (Op)m(*R*p)n, en donde cada variable es independientemente como se define y describe en la presente descripción. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (Op)m(*S*p), en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este comprende o es (Op)m(*R*p), en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es o comprende (Op)m(Np)n. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es o comprende (Op)m(*S*p)n. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es o comprende (Op)m(*R*p)n. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es o comprende (Op)m(*S*p). En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es o comprende (Op)m(*R*p). En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es (Op)m(*S*p). En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es (Op)m(*R*p). En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es (Op)m(*S*p), en donde *S*p es la configuración de fósforo de enlace del último enlace internucleotídico del oligonucleótido desde el extremo 5'. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un ala 3' es (Op)m(*R*p), en donde *R*p es la configuración de fósforo de enlace del último enlace internucleotídico del oligonucleótido desde el extremo 5'. En algunas modalidades, como se describe en la presente descripción, m es 2; en algunas modalidades, m es 3; en algunas modalidades, m es 4; en algunas modalidades, m es 5; en algunas modalidades, m es 6.

[0674] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (*S*p)m(*R*p/Op)n o (*R*p/Op)n(*S*p)m, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (*S*p)m(*R*p)n o (*R*p)n(*S*p)m, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (*S*p)m(Op)n u (Op)n(*S*p)m, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (Np)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Np)t, en donde y es 1-50, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas

modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (Np)t[(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p)n(*S*p)m]y(Np)t, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, en donde k es 1-50, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quir de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es [(Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una región central. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una región central, en donde cada azúcar en la región central no contiene un 2'-OR^1, en donde R^1 es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una región central, en donde cada azúcar en la región central es independientemente un azúcar de ADN natural. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura del núcleo comprende o es (*R*p)(*S*p)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura del núcleo comprende o es (Op)(*S*p)m. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura del núcleo comprende o es (Np)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Np)t. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura del núcleo comprende o es (Np)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Np)t. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura del núcleo comprende o es (Np)t[(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p)n(*S*p)m]y(Np)t. En algunas modalidades, el patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende o es [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quir de la estructura de un núcleo comprende o es [(Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende o es [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y, o (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende [(*R*p)n(*S*p)m]y. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo comprende (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo

comprende (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es [(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es [(*R*p)n(*S*p)m]y. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un núcleo es (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p). En algunas modalidades, cada n es 1. En algunas modalidades, cada t es 1. En algunas modalidades, t es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, cada uno de t y n es 1. En algunas modalidades, cada m es 2 o más. En algunas modalidades, k es 1. En algunas modalidades, k es 2-10.

[0675] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura comprende o es (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (Np)t(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m, (Np)t[(*R*p)n(*S*p)m]2, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]2, (Np)t(Op)n(*S*p)m, (*S*p)t(Op)n(*S*p)m, (Np)t[(Op)n(*S*p)m]2 o (*S*p)t[(Op)n(*S*p)m]2. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)m(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)1-5(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)2-5(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)2(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)3(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)4(Op/*R*p)n(*S*p)m. En algunas modalidades, un patrón es (Np)t(Op/*R*p)n(*S*p)5(Op/*R*p)n(*S*p)m.

[0676] En algunas modalidades, Np es *S*p. En algunas modalidades, (Op/*R*p) es Op. En algunas modalidades, (Op/*R*p) es *R*p. En algunas modalidades, Np es *S*p y (Op/*R*p) es *R*p. En algunas modalidades, Np es *S*p y (Op/*R*p) es Op. En algunas modalidades, Np es *S*p y al menos uno (Op/*R*p) es *R*p, y al menos uno (Op/*R*p) es Op. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura comprende o es (*R*p)n(*S*p)m, (Np)t(*R*p)n(*S*p)m o (*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m, en donde m > 2. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura comprende o es (*R*p)n(*S*p)m, (Np)t(*R*p)n(*S*p)m o (*S*p)t(*R*p)n(*S*p)m, en donde n es 1, al menos un t >1 y al menos un m > 2.

[0677] En algunas modalidades, los oligonucleótidos que comprenden regiones centrales cuyos patrones de centros quirales de la estructura que comienzan con *R*p pueden proporcionar actividades altas y/o propiedades mejoradas. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que comprenden regiones centrales cuyos patrones de centros quirales de la estructura que terminan con *R*p pueden proporcionar actividades altas y/o propiedades mejoradas. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que comprenden regiones centrales cuyos patrones de centros quirales de la estructura que comienzan con *R*p proporcionan actividades altas (por ejemplo, escisión diana) sin afectar significativamente sus propiedades, por ejemplo, estabilidad. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que comprenden regiones centrales cuyos patrones de centros quirales de la estructura que terminan con *R*p proporcionan actividades altas (por ejemplo, escisión diana) sin afectar significativamente sus

propiedades, por ejemplo, estabilidad. En algunas modalidades, los patrones de centros quirales de la estructura comienzan con *R*p y terminan con *S*p. En algunas modalidades, los patrones de centros quirales de la estructura comienzan con *R*p y terminan con *R*p. En algunas modalidades, los patrones de centros quirales de la estructura comienzan con *S*p y terminan con *R*p. Típicamente, para los patrones de centros quirales de la estructura, los enlaces internucleotídicos que conectan los nucleósidos del núcleo y los nucleósidos del ala se incluyen en los patrones de las regiones del núcleo. En muchas modalidades como se describe en la presente descripción (por ejemplo, varios oligonucleótidos en la Tabla 1), el azúcar del ala conectado por dicho enlace internucleotídico de conexión tiene una estructura diferente que el azúcar del núcleo conectado por el mismo enlace internucleotídico de conexión (por ejemplo, en algunas modalidades, el azúcar del ala comprende una modificación 2' mientras que el azúcar del núcleo no contiene la misma modificación 2' o tiene dos -H en la posición 2'). En algunas modalidades, el azúcar de ala comprende una modificación de azúcar que el azúcar de núcleo no contiene. En algunas modalidades, el azúcar de ala es un azúcar modificado mientras que el azúcar de núcleo es un azúcar de ADN natural. En algunas modalidades, el azúcar del ala comprende una modificación de azúcar en la posición 2'(menos de dos -H en la posición 2'), y el azúcar del núcleo no tiene modificación en la posición 2' (dos -H en la posición 2').

[0678] En algunas modalidades, como se demuestra en la presente, un enlace internucleotídico *R*p adicional une un azúcar que no contiene sustituyente 2' (por ejemplo, un azúcar central) y un azúcar que comprende una modificación 2' (por ejemplo, 2'-OR', en donde R' es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2'-OMe, 2'-MOE, *etc.*), que puede ser un azúcar de ala). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que une un azúcar que no contiene sustituyente 2' al extremo 5' (por ejemplo, al carbono 3' del azúcar) y un azúcar que comprende una modificación 2' al extremo 3' (por ejemplo, al carbono 5' del azúcar) es un enlace internucleotídico *R*p. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico que une un azúcar que no contiene sustituyente 2' al extremo 3' (por ejemplo, al carbono 5' del azúcar) y un azúcar que comprende una modificación 2' al extremo 5' (por ejemplo, al carbono 3' del azúcar) es un enlace internucleotídico *R*p. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico que une un azúcar que no contiene sustituyente 2' y un azúcar que comprende una modificación 2' es independientemente un enlace internucleotídico *R*p. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico *R*p es un enlace internucleotídico *R*p fosforotioato.

[0679] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op), (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op), (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op) o (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op), en donde k es 1-50, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura principal de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende o es (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op), (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op),

(Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op), o (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op), en donde cada uno de f, g, h y j es independientemente 1-50, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción, y el oligonucleótido comprende una región central cuyo patrón de centros quirales de la estructura principal comprende o es [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y o (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)k(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)[(*R*p)n(*S*p)m]y(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op). En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Op)(*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p)(Op). En algunas modalidades, cada n es 1. En algunas modalidades, k es 1. En algunas modalidades, k es 2-10.

[0680] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es (Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op)h(Np)j, (Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j, (Np)f(Op)g(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j o (Np)f(Op)g(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op)h(Np)j, en donde cada uno de f, g, h y j es independientemente 1-50, y cada otra variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura principal de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende o es (Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op)h(Np)j, (Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j, (Np)f(Op)g(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j o (Np)f(Op)g(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op)h(Np)j, y el oligonucleótido comprende una región central cuyo patrón de centros quirales de la estructura principal comprende o es [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y, (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y o (*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k, como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura principal de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es (Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(*R*p)k(Op)h(Np)j,

(Np)f(Op)g[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j,
(Np)f(Op)g(*S*p)t[(*R*p/Op)n(*S*p)m]y(Op)h(Np)j o
(Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j, y el oligonucleótido comprende una región central cuyo patrón de centros quirales de la estructura principal comprende o es [(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k, [(Rp/Op)n(Sp)m]y, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y o (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura es o comprende (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Np)j. En algunas modalidades, al menos un Np es Sp. En algunas modalidades, al menos un Np es Rp. En algunas modalidades, el Np más 5’ es Sp. En algunas modalidades, el Np más 3’ es Sp. En algunas modalidades, cada Np es Sp. En algunas modalidades, (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j es (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Sp). En algunas modalidades, (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j es (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es o comprende (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, (Np)f(Op)g[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j es (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es o comprende (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es (Sp)(Op)g[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Op)h(Np)j es

(Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es o comprende (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Op)h(Sp). En algunas modalidades, (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j es (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Sp). En algunas modalidades, (Np)f(Op)g(Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j es (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es o comprende (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, un patrón de centro quiral de la estructura de un oligonucleótido es (Sp)(Op)g(Sp)t[(Rp)n(Sp)m]y(Rp)(Op)h(Sp). En algunas modalidades, cada n es 1. En algunas modalidades, f es 1. En algunas modalidades, g es 1. En algunas modalidades, g es mayor que 1. En algunas modalidades, g es 2. En algunas modalidades, g es 3. En algunas modalidades, g es 4. En algunas modalidades, g es 5. En algunas modalidades, g es 6. En algunas modalidades, g es 7. En algunas modalidades, g es 8. En algunas modalidades, g es 9. En algunas modalidades, g es 10. En algunas modalidades, h es 1. En algunas modalidades, h es mayor que 1. En algunas modalidades, h es 2. En algunas modalidades, h es 3. En algunas modalidades, h es 4. En algunas modalidades, h es 5. En algunas modalidades, h es 6. En algunas modalidades, h es 7. En algunas modalidades, h es 8. En algunas modalidades, h es 9. En algunas modalidades, h es 10. En algunas modalidades, j es 1. En algunas modalidades, k es 1. En algunas modalidades, k es 2-10.

[0681] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura principal de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una región de este (por ejemplo, un núcleo) comprende o es [(Rp/Op)n(Sp)m]y, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]yRp, [(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h, (Sp)t[(Rp/Op)n(Sp)m]y(Rp)k(Op)h(Np)j, en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción.

[0682] En algunas modalidades, en un patrón proporcionado de centros quirales de la estructura, al menos uno (*R*p/Op) es *R*p. En algunas modalidades, al menos uno (*R*p/Op) es Op. En algunas modalidades, cada (*R*p/Op) es *R*p. En algunas modalidades, cada (*R*p/Op) es Op. En algunas modalidades, al menos uno de [(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y de un patrón es *R*p*S*p. En algunas modalidades, al menos uno de [(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y de un patrón es o comprende *R*p*S*p*S*p. En algunas modalidades, al menos uno de [(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y en un patrón es *R*p*S*p, y al menos uno de [(*R*p)n(*S*p)m]y o [(*R*p/Op)n(*S*p)m]y en un patrón es o comprende *R*p*S*p*S*p. Por ejemplo, en algunas modalidades, [(*R*p)n(*S*p)m]y en un patrón es (*R*p*S*p)[(*R*p)n(*S*p)m]$_{(y-1)}$; en algunas modalidades, [(*R*p)n(*S*p)m]y en un patrón es (*R*p*S*p)[*R*p*S*p*S*p(*S*p)$_{(m-2)}$][(*R*p)n(*S*p)m]$_{(y-2)}$. En algunas modalidades, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p) es (*S*p)t(*R*p*S*p)[(*R*p)n(*S*p)m]$_{(y-1)}$(*R*p). En algunas modalidades, (*S*p)t[(*R*p)n(*S*p)m]y(*R*p) es (*S*p)t(*R*p*S*p)[*R*p*S*p*S*p(*S*p)$_{(m-2)}$][(*R*p)n(*S*p)m]$_{(y-2)}$(*R*p). En algunas modalidades, cada [(Rp/Op)n(Sp)m] es independientemente [Rp(Sp)m]. En algunas modalidades,

la primera Sp de (Sp)t representa la estereoquímica de fósforo de enlace del primer enlace internucleotídico de un oligonucleótido de 5’ a 3’. En algunas modalidades, la primera Sp de (Sp)t representa la estereoquímica de fósforo de enlace del primer enlace internucleotídico de una región de 5’ a 3’, por ejemplo, un núcleo. En algunas modalidades, el último Np de (Np)j representa la estereoquímica de fósforo de enlace del último enlace internucleotídico del oligonucleótido de 5’ a 3’. En algunas modalidades, el último Np es Sp.

[0683] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un ala 5’) es o comprende *S*p(Op)$_3$. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un ala 5’) es o comprende *R*p(Op)$_3$. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un ala 3’) es o comprende (Op)$_3$*S*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un ala 3’) es o comprende (Op)$_3$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un núcleo) es o comprende *R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un núcleo) es o comprende (*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_4$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un núcleo) es o comprende (*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_5$. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido o una región (por ejemplo, de un núcleo) es o comprende *R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_5$. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *N*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*N*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *N*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*N*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *N*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*N*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *N*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*N*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *S*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*S*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *S*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*S*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *S*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*S*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *S*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*S*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *R*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *R*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(Op)$_3$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *R*p(Op)$_3$(*S*p)$_5$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*R*p. En algunas modalidades, un patrón de centros

quirales de la estructura de un oligonucleótido es o comprende *R*p(Op)$_3$*R*p(*S*p)$_4$*R*p(*S*p)$_5$(Op)$_3$*R*p.

[0684] En algunas modalidades, cada uno de m, y, t, n, k, f, g, h y j es independientemente 1-25.

[0685] En algunas modalidades, m es 1-25. En algunas modalidades, m es 1-20. En algunas modalidades, m es 1-15. En algunas modalidades, m es 1-10. En algunas modalidades, m es 1-5. En algunas modalidades, m es 2-20. En algunas modalidades, m es 2-15. En algunas modalidades, m es 2-10. En algunas modalidades, m es 2-5. En algunas modalidades, m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, en un patrón de centros quirales de la estructura, cada m es independientemente 2 o más. En algunas modalidades, cada m es independientemente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, cada m es independientemente 2-3, 2-5, 2-6 o 2-10. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m es 4. En algunas modalidades, m es 5. En algunas modalidades, m es 6. En algunas modalidades, m es 7. En algunas modalidades, m es 8. En algunas modalidades, m es 9. En algunas modalidades, m es 10. En algunas modalidades, cuando hay dos o más apariciones de m, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno de ellos es independientemente como se describe en la presente descripción.

[0686] En algunas modalidades, y es 1-25. En algunas modalidades, y es 1-20. En algunas modalidades, y es 1-15. En algunas modalidades, y es 1-10. En algunas modalidades, y es 1-5. En algunas modalidades, y es 2-20. En algunas modalidades, y es 2-15. En algunas modalidades, y es 2-10. En algunas modalidades, y es 2-5. En algunas modalidades, y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, y es 1. En algunas modalidades, y es 2. En algunas modalidades, y es 3. En algunas modalidades, y es 4. En algunas modalidades, y es 5. En algunas modalidades, y es 6. En algunas modalidades, y es 7. En algunas modalidades, y es 8. En algunas modalidades, y es 9. En algunas modalidades, y es 10.

[0687] En algunas modalidades, t es 1-25. En algunas modalidades, t es 1-20. En algunas modalidades, t es 1-15. En algunas modalidades, t es 1-10. En algunas modalidades, t es 1-5. En algunas modalidades, t es 2-20. En algunas modalidades, t es 2-15. En algunas modalidades, t es 2-10. En algunas modalidades, t es 2-5. En algunas modalidades, t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, cada t es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, t es 2 o más. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 2. En algunas modalidades, t es 3. En algunas modalidades, t es 4. En algunas modalidades, t es 5. En algunas modalidades, t es 6. En algunas modalidades, t es 7. En algunas modalidades, t es 8. En algunas modalidades, t es 9. En algunas modalidades, t es 10. En algunas modalidades, cuando hay dos o más apariciones de t, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno de ellos es independientemente como se describe en la presente descripción.

[0688] En algunas modalidades, n es 1-25. En algunas modalidades, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5. En algunas modalidades, n es 6. En algunas modalidades, n es 7. En algunas modalidades, n es 8. En algunas modalidades, n es 9. En algunas modalidades, n es 10. En algunas modalidades, cuando hay dos o más apariciones de n, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno de ellos es independientemente como se describe en la presente descripción. En muchas modalidades, en un patrón de centros quirales de la estructura, al menos una aparición de n es 1; en algunos casos, cada n es 1.

[0689] En algunas modalidades, k es 1-25. En algunas modalidades, k es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, k es 1. En algunas modalidades, k es 2. En algunas modalidades, k es 3. En algunas modalidades, k es 4. En algunas modalidades, k es 5. En algunas modalidades, k es 6. En algunas modalidades, k es 7. En algunas modalidades, k es 8. En algunas modalidades, k es 9. En algunas modalidades, k es 10.

[0690] En algunas modalidades, f es 1-25. En algunas modalidades, f es 1-20. En algunas modalidades, f es 1-10. En algunas modalidades, f es 1-5. En algunas modalidades, f es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, f es 1. En algunas modalidades, f es 2. En algunas modalidades, f es 3. En algunas modalidades, f es 4. En algunas modalidades, f es 5. En algunas modalidades, f es 6. En algunas modalidades, f es 7. En algunas modalidades, f es 8. En algunas modalidades, f es 9. En algunas modalidades, f es 10.

[0691] En algunas modalidades, g es 1-25. En algunas modalidades, g es 1-20. En algunas modalidades, g es 1-10. En algunas modalidades, g es 1-5. En algunas modalidades, g es 2-10. En algunas modalidades, g es 2-5. En algunas modalidades, g es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, g es 1. En algunas modalidades, g es 2. En algunas modalidades, g es 3. En algunas modalidades, g es 4. En algunas modalidades, g es 5. En algunas modalidades, g es 6. En algunas modalidades, g es 7. En algunas modalidades, g es 8. En algunas modalidades, g es 9. En algunas modalidades, g es 10.

[0692] En algunas modalidades, h es 1-25. En algunas modalidades, h es 1-10. En algunas modalidades, h es 1-5. En algunas modalidades, h es 2-10. En algunas modalidades, h es 2-5. En algunas modalidades, h es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas modalidades, h es 1. En algunas modalidades, h es 2. En algunas modalidades, h es 3. En algunas modalidades, h es 4. En algunas modalidades, h es 5. En algunas modalidades, h es 6. En algunas modalidades, h es 7. En algunas modalidades, h es 8. En algunas modalidades, h es 9. En algunas modalidades, h es 10.

[0693] En algunas modalidades, j es 1-25. En algunas modalidades, j es 1-10. En algunas modalidades, j es 1-5. En algunas modalidades, j es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En algunas

modalidades, j es 1. En algunas modalidades, j es 2. En algunas modalidades, j es 3. En algunas modalidades, j es 4. En algunas modalidades, j es 5. En algunas modalidades, j es 6. En algunas modalidades, j es 7. En algunas modalidades, j es 8. En algunas modalidades, j es 9. En algunas modalidades, j es 10.

[0694] En algunas modalidades, al menos un n es 1, y al menos un m no es menor que 2. En algunas modalidades, al menos un n es 1, al menos un t es no menos de 2 y al menos un m es no menos de 3. En algunas modalidades, cada n es 1. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, al menos un t > 1. En algunas modalidades, al menos un t > 2. En algunas modalidades, al menos un t > 3. En algunas modalidades, al menos un t > 4. En algunas modalidades, al menos un m > 1. En algunas modalidades, al menos un m > 2. En algunas modalidades, al menos un m > 3. En algunas modalidades, al menos un m > 4. En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura comprende uno o más enlaces fosfato naturales aquirales. En algunas modalidades, la suma de m, t y n (o m y n si no t en un patrón) no es menor que 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En algunas modalidades, la suma es 5. En algunas modalidades, la suma es 6. En algunas modalidades, la suma es 7. En algunas modalidades, la suma es 8. En algunas modalidades, la suma es 9. En algunas modalidades, la suma es 10. En algunas modalidades, la suma es 11. En algunas modalidades, la suma es 12. En algunas modalidades, la suma es 13. En algunas modalidades, la suma es 14. En algunas modalidades, la suma es 15.

[0695] En algunas modalidades, una cantidad de fósforo de enlace en enlaces internucleotídicos controlados quiralmente son *S*p. En algunas modalidades, al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de todos los enlaces internucleotídicos quirales son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de todos los enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 20%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 30%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 40%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 50%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 60%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 65%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 70%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 75%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 80%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 90%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos 95%. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 5 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 6 enlaces

internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 7 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 8 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 9 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 10 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 11 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 12 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 13 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 14 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 15 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, uno y no más de un enlace internucleotídico en un oligonucleótido es un enlace internucleotídico controlado quiralmente que tiene fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, 2 y no más de 2 enlaces internucleotídicos en un oligonucleótido son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, 3 y no más de 3 enlaces internucleotídicos en un oligonucleótido son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, 4 y no más de 4 enlaces internucleotídicos en un oligonucleótido son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p. En algunas modalidades, 5 y no más de 5 enlaces internucleotídicos en un oligonucleótido son enlaces internucleotídicos controlados quiralmente que tienen fósforo de enlace *R*p.

[0696] En algunas modalidades, todos, esencialmente todos o la mayoría de los enlaces internucleotídicos en un oligonucleótido están en la configuración *S*p (por ejemplo, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95%, o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos en el oligonucleótido) excepto uno o una minoría de enlaces internucleotídicos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y/o menos del 50%, 45%, 40%, 35%,

30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos en el oligonucleótido) que están en la configuración *R.* En algunas modalidades, todos, esencialmente todos o la mayoría de los enlaces internucleotídicos en un núcleo están en la configuración *S*p (por ejemplo, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95%, o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos, en el núcleo) excepto uno o una minoría de enlaces internucleotídicos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y/o menos del 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos, en el núcleo) que están en la configuración *R.* En algunas modalidades, todos, esencialmente todos o la mayoría de los enlaces internucleotídicos en el núcleo son un fosforotioato en la configuración *S*p (por ejemplo, aproximadamente 50%-100%, 55%-100%, 60%-100%, 65%-100%, 70%-100%, 75%-100%, 80%-100%, 85%-100%, 90%-100%, 55%-95%, 60%-95%, 65%-95%, o aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos, en el núcleo) excepto uno o una minoría de enlaces internucleotídicos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y/o menos del 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente, o de todos los enlaces internucleotídicos quirales, o de todos los enlaces internucleotídicos, en el núcleo) que están en la configuración *R.* En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en el núcleo es un fosforotioato en la configuración *S*p, excepto por un fosforotioato en la configuración *R*p. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en el núcleo es un fosforotioato en la configuración *S*p, excepto por un fosforotioato en la configuración *R*p.

[0697] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleotídicos *R*p. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende uno y no más de un enlace internucleotídico *R*p. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende dos o más enlaces internucleotídicos *R*p. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende tres o más enlaces internucleotídicos *R*p. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende cuatro o más enlaces internucleotídicos *R*p. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende cinco o más enlaces internucleotídicos *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 5%-50% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 5%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 10%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades,

aproximadamente 15%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 20%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 25%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 30%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p. En algunas modalidades, aproximadamente 35%-40% de todos los enlaces internucleotídicos controlados quiralmente en un oligonucleótido son *R*p.

[0698] En algunas modalidades, en lugar de un enlace internucleotídico *R*p, se puede utilizar de manera similar un enlace fosfato natural, opcionalmente con una modificación, por ejemplo, una modificación de azúcar (por ejemplo, una modificación 5' tal como R^{5s} como se describe en la presente). En algunas modalidades, una modificación mejora la estabilidad de un enlace fosfato natural.

[0699] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido que tiene un patrón de centros quirales de la estructura como se describe en la presente. En algunas modalidades, los oligonucleótidos en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comparten un patrón común de centros quirales de la estructura como se describe en la presente.

[0700] En algunas modalidades, al menos aproximadamente 25% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 30% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 40% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 50% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 60% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 65% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 75% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 80% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 85% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 90% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p. En algunas

modalidades, al menos aproximadamente 95% de los enlaces internucleotídicos de un oligonucleótido proporcionado se controlan quiralmente y tienen fósforo de enlace *S*p.

[0701] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente, por ejemplo, oligonucleótido cd controlado quiralmente que se dirige a composiciones de INHBE, en donde la composición comprende un nivel no aleatorio o controlado de una pluralidad de oligonucleótidos, en donde los oligonucleótidos de la pluralidad comparten una secuencia de bases común, y comparten la misma configuración de fósforo de enlace independientemente en 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 o más enlaces internucleotídicos quirales.

[0702] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden 2-30 enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos proporcionadas comprenden 5-30 enlaces internucleotídicos controlados quiralmente. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos proporcionadas comprenden 10-30 enlaces internucleotídicos controlados quiralmente.

[0703] En algunas modalidades, un porcentaje es de aproximadamente 5%-100%. En algunas modalidades, un porcentaje es al menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98% o 99%. En algunas modalidades, un porcentaje es aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98% o 99%.

[0704] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura en un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende un patrón de i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}, i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s} o i^{r}-i^{r}-i^{r}, en donde i^{s} representa un enlace internucleotídico en la configuración *S*p; i^{o} representa un enlace internucleotídico aquiral; e i^{r} representa un enlace internucleotídico en la configuración *R*p.

[0705] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico en la configuración *S*p (que tiene un enlace *S*p de fósforo) es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico aquiral es un enlace fosfato natural. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico en la configuración *R*p (que tiene un enlace *R*p de fósforo) es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en la configuración *S*p es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico aquiral es un enlace fosfato natural. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en la configuración *R*p es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico en la configuración *S*p es un enlace internucleotídico de fosforotioato, cada enlace internucleotídico aquiral es un enlace fosfato natural, y

cada enlace internucleotídico en la configuración *R*p es un enlace internucleotídico de fosforotioato.

[0706] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura (por ejemplo, un patrón de centros quirales de la estructura en un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o en un núcleo o un ala o en dos alas de un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) comprende un patrón de Op*S*pOp*S*pOp, Op*S*p*S*p*S*pOp, Op*S*p*S*p*S*pOp*S*p, *S*pOp*S*pOp, *S*pOp*S*pOp, *S*pOp*S*pOp*S*p, *S*pOp*S*pOp*S*pOp, *S*pOp*S*pOp*S*pOp*S*pOp, *S*pOp*S*p*S*p*S*pOp, *S*pOp*S*p*S*p*S*pOp*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*pOp*S*pOp*S*p*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*p*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p, *S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p*S*p o *R*p*R*p*R*p, en donde cada *R*p y *S*p es independientemente la configuración de enlace de fósforo de un enlace internucleotídico controlado quiralmente (en algunas modalidades, cada *R*p y *S*p es independientemente la configuración de enlace de fósforo de un enlace internucleotídico de fosforotioato controlado quiralmente), y cada Op representa independientemente el enlace de fósforo que es aquiral en un enlace de fosfato natural.

[0707] En algunas modalidades, un patrón de centros quirales de la estructura (por ejemplo, de un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE, o una porción de este) es o comprende un patrón de centros quirales de la estructura descrito en la Tabla 1.

[0708] En algunas modalidades, un enlace internucleotídico unido a un nucleósido de ala y un nucleósido de núcleo se considera uno de los enlaces internucleotídicos de núcleo, por ejemplo, cuando se describen tipos, modificaciones, números y/o patrones de enlaces internucleotídicos de núcleo. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico unido a un nucleósido de ala y un nucleósido de núcleo se considera uno de los enlaces internucleotídicos de núcleo, por ejemplo, cuando se describen tipos, modificaciones, números y/o patrones de enlaces internucleotídicos de núcleo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico central está unido a dos nucleósidos centrales. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico central se une a un nucleósido central y un nucleósido de ala. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico de núcleo se une independientemente a dos nucleósidos de núcleo, o un nucleósido de núcleo y un nucleósido de ala. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico de ala está unido independientemente a dos nucleósidos de ala.

[0709] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE en composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente comprenden cada uno diferentes tipos de enlaces internucleotídicos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos un enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos dos enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos tres enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al

menos un enlace fosfato natural y al menos cuatro enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos cinco enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico triéster fosforotioato. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico modificado es un enlace internucleotídico de triéster de fosforotioato. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos modificados consecutivos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos de fosforotioato consecutivos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace fosfato natural y al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 enlaces internucleotídicos de triéster de fosforotioato consecutivos.

[0710] En algunas modalidades, cada uno de los oligonucleótidos en una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente comprende al menos dos enlaces internucleotídicos que tienen diferente estereoquímica y/o diferentes modificaciones P entre sí. En algunas modalidades, al menos dos enlaces internucleotídicos tienen una estereoquímica diferente entre sí, y cada uno de los oligonucleótidos comprende un patrón de centros quirales de la estructura que comprende estereoquímica de fósforo de enlace alterno.

[0711] En algunas modalidades, un enlace comprende un auxiliar quiral, que, por ejemplo, se utiliza para controlar la estereoselectividad de una reacción, por ejemplo, una reacción de acoplamiento en un ciclo de síntesis de oligonucleótidos. En algunas modalidades, un enlace triéster de fosforotioato no comprende un auxiliar quiral. En algunas modalidades, un enlace triéster de fosforotioato se mantiene intencionalmente hasta y/o durante la administración de la composición de oligonucleótidos a un sujeto.

[0712] En algunas modalidades, la pureza, particularmente la pureza estereoquímica, y particularmente la pureza diastereomérica de muchos oligonucleótidos y composiciones de estos en donde todos los demás centros quirales en los oligonucleótidos pero los centros de fósforo de enlace quiral se han estereodefinido (por ejemplo, centros quirales de carbono en los azúcares, que se definen en, por ejemplo, fosforamiditas para la síntesis de oligonucleótidos), se pueden controlar mediante estereoselectividad (como aprecian los expertos en esta técnica, diastereoselectividad en muchos casos de síntesis de oligonucleótidos en donde el oligonucleótido comprende más de un centro quiral) en el fósforo de

enlace quiral en las etapas de acoplamiento cuando se forman enlaces internucleotídicos quirales. En algunas modalidades, una etapa de acoplamiento tiene una estereoselectividad (diastereoselectividad cuando hay otros centros quirales) de 60% en el fósforo de enlace. Después de dicha etapa de acoplamiento, se puede hacer referencia a que el nuevo enlace internucleotídico formado tiene una pureza estereoquímica del 60% (para oligonucleótidos, típicamente pureza diastereomérica en vista de la existencia de otros centros quirales). En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 60%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 70%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 80%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 85%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 90%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 91%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 92%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 93%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 94%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 95%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 96%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 97%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 98%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 99%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de al menos 99,5%. En algunas modalidades, cada etapa de acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad de prácticamente 100%. En algunas modalidades, una etapa de acoplamiento tiene una estereoselectividad de prácticamente 100% en que cada producto detectable de la etapa de acoplamiento analizado por un método analítico (por ejemplo, RMN, HPLC, etc.) tiene la estereoselectividad deseada. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente se forma típicamente con una estereoselectividad de al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% o prácticamente 100% (en algunas modalidades, al menos 90%; en algunas modalidades, al menos 95%; en algunas modalidades, al menos 96%; en algunas modalidades, al menos 97%; en algunas modalidades, al menos 98%; en algunas modalidades, al menos 99%). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene una pureza estereoquímica (típicamente pureza diastereomérica para oligonucleótidos con múltiples centros quirales) de al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% o prácticamente 100% (en algunas modalidades, al menos 90%; en algunas modalidades, al menos 95%; en algunas modalidades, al menos 96%; en algunas

modalidades, al menos 97%; en algunas modalidades, al menos 98%; en algunas modalidades, al menos 99%) en su fósforo de enlace quiral. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico controlado quiralmente tiene independientemente una pureza estereoquímica (típicamente pureza diastereomérica para oligonucleótidos con múltiples centros quirales) de al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99,5% o prácticamente 100% (en algunas modalidades, al menos 90%; en algunas modalidades, al menos 95%; en algunas modalidades, al menos 96%; en algunas modalidades, al menos 97%; en algunas modalidades, al menos 98%; en algunas modalidades, al menos 99%) en su fósforo de enlace quiral. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico no controlado quiralmente se forma típicamente con una estereoselectividad de menos de 60%, 70%, 80%, 85% o 90% (en algunas modalidades, menos de 60%; en algunas modalidades, menos de 70%; en algunas modalidades, menos de 80%; en algunas modalidades, menos de 85%; en algunas modalidades, menos de 90%). En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico no controlado quiralmente se forma independientemente con una estereoselectividad de menos de 60%, 70%, 80%, 85% o 90% (en algunas modalidades, menos de 60%; en algunas modalidades, menos de 70%; en algunas modalidades, menos de 80%; en algunas modalidades, menos de 85%; en algunas modalidades, menos de 90%). En algunas modalidades, un enlace internucleotídico no controlado quiralmente tiene una pureza estereoquímica (típicamente pureza diastereomérica para oligonucleótidos con múltiples centros quirales) de menos de 60%, 70%, 80%, 85% o 90% (en algunas modalidades, menos de 60%; en algunas modalidades, menos de 70%; en algunas modalidades, menos de 80%; en algunas modalidades, menos de 85%; en algunas modalidades, menos de 90%) en su fósforo de enlace quiral. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico no controlado quiralmente tiene independientemente una pureza estereoquímica (típicamente pureza diastereomérica para oligonucleótidos con múltiples centros quirales) de menos de 60%, 70%, 80%, 85% o 90% (en algunas modalidades, menos de 60%; en algunas modalidades, menos de 70%; en algunas modalidades, menos de 80%; en algunas modalidades, menos de 85%; en algunas modalidades, menos de 90%) en su fósforo de enlace quiral.

[0713] En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 acoplamientos de un monómero (como lo aprecian los expertos en la técnica en muchas modalidades, una fosforamidita para la síntesis de oligonucleótidos) tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90% [para la síntesis de oligonucleótidos, típicamente diastereoselectividad con respecto a los centros quirales de fósforo de enlace formado]. En algunas modalidades, al menos un acoplamiento tiene una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, al menos dos acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, al menos tres acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, al menos cuatro acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%.

En algunas modalidades, al menos cinco acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, cada acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, cada enlace internucleotídico no controlado quiralmente se forma independientemente con una estereoselectividad inferior a aproximadamente 60%, 70%, 80%, 85% o 90%. En algunas modalidades, una estereoselectividad es inferior a aproximadamente 60%. En algunas modalidades, una estereoselectividad es inferior a aproximadamente 70%. En algunas modalidades, una estereoselectividad es inferior a aproximadamente 80%. En algunas modalidades, una estereoselectividad es inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos un acoplamiento tiene una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos dos acoplamientos tienen una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos tres acoplamientos tienen una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos cuatro acoplamientos tienen una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos cinco acoplamientos tienen una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, cada acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 90%. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 85%. En algunas modalidades, cada acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 85%. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 80%. En algunas modalidades, cada acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 80%. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 acoplamientos tienen independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 70%. En algunas modalidades, cada acoplamiento tiene independientemente una estereoselectividad inferior a aproximadamente 70%.

[0714] En algunas modalidades, los oligonucleótidos y composiciones de la presente descripción tienen una alta pureza. En algunas modalidades, los oligonucleótidos y composiciones de la presente descripción tienen una alta pureza estereoquímica. En algunas modalidades, una pureza estereoquímica, por ejemplo, pureza diastereomérica, es de aproximadamente 60%-100%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de aproximadamente 60%-100%. En algunas modalidades, el porcentaje es al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. En algunas modalidades, el porcentaje es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. En algunas modalidades, el porcentaje es al menos

90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 60%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 70%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 80%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 85%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 90%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 91%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 92%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 93%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 94%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 95%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 96%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 97%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 98%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 99%. En algunas modalidades, una pureza diastereomérica es de al menos 99,5%.

[0715] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción (por ejemplo, oligonucleótidos, auxiliares quirales, etc.) comprenden múltiples elementos quirales (por ejemplo, múltiples carbono y/o fósforo (por ejemplo, fósforo de enlace de enlaces internucleotídicos quirales) centros quirales). En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más elementos quirales de un compuesto proporcionado (por ejemplo, un oligonucleótido) tienen cada uno independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más centros de carbono quirales de un compuesto proporcionado tienen cada uno independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente. En algunas modalidades, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más centros de fósforo quirales de un compuesto proporcionado tienen cada uno independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente. En algunas modalidades, cada elemento quiral tiene independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada centro quiral tiene independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada centro de carbono quiral tiene independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada centro de fósforo quiral tiene independientemente una pureza diastereomérica como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada centro de fósforo quiral tiene independientemente una pureza diastereomérica de al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% o más.

[0716] Tal como lo entiende un experto en la técnica, en algunas modalidades, la diastereoselectividad de un acoplamiento o pureza diastereomérica de un centro de fósforo de enlace quiral se puede evaluar a través de la diastereoselectividad de una formación de dímero o pureza diastereomérica de un dímero preparado en las mismas condiciones o en condiciones comparables, en donde el dímero tiene los mismos nucleósidos 5’ y 3’ y enlace internucleotídico.

[0717] Se pueden utilizar diversas tecnologías para identificar o confirmar la estereoquímica de elementos quirales (por ejemplo, configuración de fósforo de enlace quiral) y/o patrones de centros quirales de la estructura, y/o para evaluar la estereoselectividad (por ejemplo, diastereoselectividad de etapas de acoplamiento en la síntesis de oligonucleótidos) y/o la pureza estereoquímica (por ejemplo, pureza diastereomérica de enlaces internucleotídicos, compuestos (por ejemplo, oligonucleótidos), etc.). Las tecnologías de ejemplo incluyen NMR [por ejemplo, 1D (unidimensional) y/o 2D (bidimensional) ^{1}H-^{31}P HETCOR (espectroscopía de correlación heteronuclear)], HPLC, RP-HPLC, espectrometría de masas, LC-MS y escisión de enlaces internucleotídicos por nucleasas estereoespecíficas, etc., que se pueden utilizar individualmente o en combinación. Los ejemplos de nucleasas útiles incluyen benzonasa, nucleasa micrócocica y svPDE (fosfodiesterasa de veneno de serpiente), que son específicas para determinados enlaces internucleotídicos con fósforo de enlace *R*p (por ejemplo, un enlace fosforotioato *R*p); y nucleasa P1, nucleasa de frijol mungo y nucleasa S1, que son específicas para enlaces internucleotídicos con fósforo de enlace *S*p (por ejemplo, un enlace fosforotioato *S*p). Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que, en al menos algunos casos, la escisión de oligonucleótidos por una nucleasa particular puede verse afectada por elementos estructurales, por ejemplo, modificaciones químicas (por ejemplo, modificaciones 2' de azúcares), secuencias de bases o contextos estereoquímicos. Por ejemplo, se observa que en algunos casos, la benzonasa y la nucleasa micrócocica, que son específicas para enlaces internucleotídicos con fósforo de enlace *R*p, no pudieron escindir un enlace internucleotídico de fosforotioato *R*p aislado flanqueado por enlaces internucleotídicos de fosforotioato *S*p.

[0718] En algunas modalidades, los oligonucleótidos que comparten una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura principal y un patrón común de centros quirales de la estructura principal comparten un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de bases. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos que comparten una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura principal y un patrón común de centros quirales de la estructura principal comparten un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos comparten una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura y un patrón común de centros quirales de la estructura tienen estructuras idénticas.

[0719] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de oligonucleótidos capaces de dirigir la atenuación de INHBE, en donde los oligonucleótidos de la pluralidad son de un tipo de oligonucleótido particular, cuya composición se controla quiralmente en que está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia de bases, para oligonucleótidos del tipo de oligonucleótido particular.

[0720] En algunas modalidades, los oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura principal y

un patrón común de centros quirales de la estructura principal tienen un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de bases. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura principal y un patrón común de centros quirales de la estructura principal tienen un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos que tienen una secuencia de bases común, un patrón común de enlaces de la estructura y un patrón común de centros quirales de la estructura tienen estructuras idénticas.

[0721] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones de INHBE dirigidas a oligonucleótidos cd que comprenden una pluralidad de oligonucleótidos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente de oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE cuya secuencia de bases es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE cuya secuencia de bases comprende una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE cuya secuencia de bases comprende 15 bases contiguas de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que tiene una secuencia de bases que comprende 15 bases contiguas con 0-3 desapareamientos de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd en donde los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE comprenden al menos un enlace internucleotídico quiral que no se controla quiralmente. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral no controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE que se dirige a un

oligonucleótido cd que comprende un enlace internucleotídico quiral no controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral no controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende 15 bases contiguas de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral no controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases de los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE comprende 15 bases contiguas con 0-3 desapareamientos de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE que se dirige a un oligonucleótido cd que comprende un enlace internucleotídico quiral controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende 15 bases contiguas de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que comprende un enlace internucleotídico quiral controlado quiralmente, en donde la secuencia de bases de los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE comprende 15 bases contiguas con 0-3 desapareamientos de una secuencia de bases que es o es complementaria a una secuencia de INHBE descrita en la presente o una

porción de esta (por ejemplo, varias secuencias de bases en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa).

[0722] En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de fósforo de la estructura principal y un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de azúcar. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de bases. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido tienen un patrón común de modificaciones de nucleósidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido tienen la misma constitución. En muchas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido son idénticos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido son del mismo oligonucleótido (como apreciarán los expertos en la técnica, dichos oligonucleótidos pueden existir cada uno independientemente en una de las diversas formas del oligonucleótido, y pueden ser las mismas o diferentes formas del oligonucleótido). En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido son cada uno independientemente del mismo oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0723] En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos u oligonucleótidos de un tipo de oligonucleótido particular en una composición de oligonucleótidos proporcionada son oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, en donde los oligonucleótidos comparten:

[0724] 1) una secuencia base común;

[0725] 2) un patrón común de enlaces de la estructura; y

[0726] 3) la misma estereoquímica de fósforo de enlace en uno o más enlaces internucleotídicos quirales (enlaces internucleotídicos controlados quiralmente),

[0727] en donde la composición está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos que comparten la secuencia de bases común y el patrón de enlaces de la estructura principal, para oligonucleótidos de la pluralidad.

[0728] En algunas modalidades, como se usa en la presente, "uno o más" o "al menos uno" es 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más.

[0729] En algunas modalidades, un tipo de oligonucleótido se define adicionalmente por: 4) resto químico adicional, si lo hay.

[0730] En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 10%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 20%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 30%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos

aproximadamente 40%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 50%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 60%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 70%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 75%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 80%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 85%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 90%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 91%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 92%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 93%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 94%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 95%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 96%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 97%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 98%. En algunas modalidades, el porcentaje es de al menos aproximadamente 99%. En algunas modalidades, el porcentaje es o es mayor que $(DS)^{nc}$, en donde DS y nc son cada uno independientemente como se describe en la presente descripción.

[0731] En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, comparten la misma constitución. En algunas modalidades, una pluralidad de oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE, son idénticos (el mismo estereoisómero). En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente, es una composición de oligonucleótidos estereopuros en donde los oligonucleótidos de la pluralidad son idénticos (el mismo estereoisómero), y la composición no contiene ningún otro estereoisómero. Los expertos en la técnica apreciarán que uno o más de otros estereoisómeros pueden existir como impurezas, ya que los procesos, selectividades, purificaciones, etc. pueden no lograr la integridad.

[0732] En algunas modalidades, una composición proporcionada se caracteriza porque cuando se pone en contacto con un ácido nucleico diana (por ejemplo, un transcrito de INHBE (por ejemplo, pre-ARNm, ARNm maduro, otros tipos de ARN, etc. que se hibrida con oligonucleótidos de la composición)), los niveles del ácido nucleico diana y/o un producto codificado por este se reducen en comparación con los observados en una condición de referencia. En algunas modalidades, una condición de referencia se selecciona del grupo que consiste en ausencia de la composición, presencia de una composición de referencia y combinaciones de estas. En algunas modalidades, una condición de referencia es la ausencia de la composición. En algunas modalidades, una condición de referencia es la presencia de una composición de referencia. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición cuyos oligonucleótidos no se hibridan con el ácido nucleico diana. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición cuyos oligonucleótidos no comprenden una secuencia que sea suficientemente

complementaria al ácido nucleico diana. En algunas modalidades, una composición proporcionada es una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente y una composición de referencia es una composición de oligonucleótidos no controlada quiralmente que es idéntica pero no se controla quiralmente (por ejemplo, una preparación racémica de oligonucleótidos de la misma constitución que los oligonucleótidos de una pluralidad en la composición de oligonucleótidos controlada quiralmente).

[0733] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd controlados quiralmente que comprende una pluralidad de oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE capaces de dirigir la atenuación de INHBE, en donde los oligonucleótidos comparten:

[0734] 1) una secuencia base común,

[0735] 2) un patrón común de enlaces de la estructura, y

[0736] 3) la misma estereoquímica de fósforo de enlace en uno o más (por ejemplo, 1-50, 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más) enlaces internucleotídicos quirales (enlaces internucleotídicos controlados quiralmente).

[0737] en donde la composición está enriquecida, en relación con una preparación sustancialmente racémica de oligonucleótidos que comparten la secuencia de bases común y el patrón de enlaces de la estructura principal, para oligonucleótidos de la pluralidad,

[0738] la composición de oligonucleótidos se caracteriza porque, cuando se pone en contacto con un transcrito de INHBE en un sistema de inactivación de INHBE, la inactivación del transcrito se mejora con respecto a la observada en condiciones de referencia seleccionadas del grupo que consiste en ausencia de la composición, presencia de una composición de referencia y combinaciones de las mismas.

[0739] Como se señaló anteriormente y se entiende en la técnica, en algunas modalidades, la secuencia de bases de un oligonucleótido puede referirse a la identidad y/o estado de modificación de residuos de nucleósidos (por ejemplo, de componentes de azúcar y/o bases, con respecto a nucleótidos estándar de origen natural tales como adenina, citosina, guanosina, timina y uracilo) en el oligonucleótido y/o al carácter de hibridación (es decir, la capacidad de hibridarse con residuos complementarios particulares) de dichos residuos.

[0740] Como se demuestra en la presente, los elementos estructurales de oligonucleótidos (por ejemplo, patrones de modificaciones de azúcar, enlaces de estructura principal, centros quirales de estructura principal, modificaciones de fósforo de estructura principal, etc.) y combinaciones de estos pueden proporcionar propiedades y/o bioactividades sorprendentemente mejoradas.

[0741] En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos son capaces de reducir la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana o un producto génico de este. En algunas modalidades, las composiciones de oligonucleótidos son capaces de reducir la expresión, el nivel y/o la actividad de un gen diana o un producto génico de este al bloquear estéricamente la traducción después de la hibridación con un ARNm del gen diana, al escindir el ARNm (pre-ARNm o ARNm

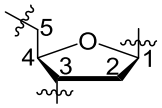
maduro) y/o al alterar o interferir con el corte y empalme del ARNm. En algunas modalidades, las composiciones de INHBE dirigidas a oligonucleótidos cd proporcionadas son capaces de reducir la expresión, nivel y/o actividad de un gen diana de INHBE o un producto génico de este. En algunas modalidades, las composiciones de INHBE que se dirigen a oligonucleótidos cd proporcionadas son capaces de reducir la expresión, el nivel y/o la actividad de un gen diana de INHBE o un producto génico de este al bloquear estéricamente la traducción después de la hibridación con un ARNm del gen diana de INHBE, al escindir el ARNm de INHBE (pre-ARNm o ARNm maduro) y/o al alterar o interferir con el corte y empalme del ARNm.

[0742] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, es una preparación sustancialmente pura de un solo estereoisómero de oligonucleótidos, por ejemplo, un estereoisómero de INHBE dirigido a oligonucleótidos cd, en la que los oligonucleótidos en la composición que no son del estereoisómero de oligonucleótidos son impurezas del proceso de preparación de dicho estereoisómero de oligonucleótidos, en algunos casos, después de ciertos procedimientos de purificación.

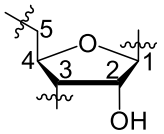
[0743] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos y composiciones de oligonucleótidos que se controlan quiralmente y, en algunas modalidades, son estereopuras. Por ejemplo, en algunas modalidades, una composición proporcionada contiene niveles no aleatorios o controlados de uno o más tipos de oligonucleótidos individuales como se describe en la presente. En algunas modalidades, los oligonucleótidos del mismo tipo de oligonucleótido son idénticos.

[0744] **Azúcares**

[0745] Se pueden utilizar diversos azúcares, incluidos azúcares modificados, de acuerdo con la presente descripción. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona modificaciones de azúcar y patrones de este opcionalmente en combinación con otros elementos estructurales (por ejemplo, modificaciones de enlace internucleotídico y patrones de este, patrón de centros quirales de la estructura de este, etc.) que cuando se incorporan a oligonucleótidos pueden proporcionar propiedades y/o actividades mejoradas.

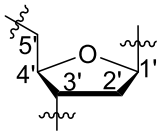
[0746] Los nucleósidos naturales más comunes comprenden azúcares ribosa (por ejemplo, en ARN) o azúcares desoxirribosa (por ejemplo, en ADN) unidos a las nucleobases adenosina (A), citosina (C), guanina (G), timina (T) o uracilo (U). En algunas modalidades, un azúcar, por ejemplo, diversos azúcares en muchos oligonucleótidos en la Tabla 1 (a menos que se indique lo contrario), es un azúcar de ADN natural (en ácidos nucleicos u oligonucleótidos de ADN, que tiene la estructura de 

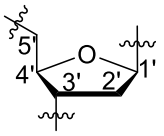
, en donde una nucleobase se une a la posición 1', y las posiciones 3' y 5' están conectadas a enlaces internucleotídicos (como aprecian los expertos en la técnica, si en el extremo 5' de un oligonucleótido, la posición 5' puede estar conectada a un grupo del extremo 5' (por ejemplo, −OH), y si en el extremo 3' de un oligonucleótido, la posición 3' puede estar conectada a un grupo

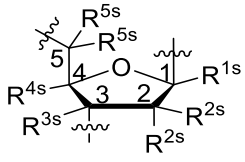
del extremo 3’(por ejemplo, −OH). En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar de ARN natural (en ácidos nucleicos de ARN u oligonucleótidos, que tiene la estructura de 

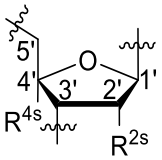
, en donde una nucleobase se une a la posición 1’, y las posiciones 3’ y 5’ se conectan a enlaces internucleotídicos (como aprecian los expertos en la técnica, si en el extremo 5’ de un oligonucleótido, la posición 5’ puede conectarse a un grupo del extremo 5’ (por ejemplo, −OH), y si en el extremo 3’ de un oligonucleótido, la posición 3’ puede conectarse a un grupo del extremo 3’ (por ejemplo, −OH). En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar modificado en el sentido de que no es un azúcar de ADN natural o un azúcar de ARN natural. Entre otras cosas, los azúcares modificados pueden proporcionar una mejor estabilidad. En algunas modalidades, los azúcares modificados se pueden utilizar para alterar y/u optimizar una o más características de hibridación. En algunas modalidades, los azúcares modificados se pueden utilizar para alterar y/u optimizar el reconocimiento de dianas. En algunas modalidades, los azúcares modificados se pueden utilizar para optimizar la Tm. En algunas modalidades, los azúcares modificados se pueden utilizar para mejorar las actividades de los oligonucleótidos.

[0747] Los azúcares se pueden unir a enlaces internucleotídicos en varias posiciones. Como ejemplos no taxativos, los enlaces internucleotídicos pueden estar unidos a las posiciones 2’, 3’, 4’ o 5’ de los azúcares. En algunas modalidades, como más comúnmente en ácidos nucleicos naturales, un enlace internucleotídico se conecta con un azúcar en la posición 5’ y otro azúcar en la posición 3’ a menos que se indique lo contrario.

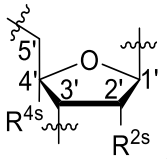
[0748] En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar de ADN o ARN natural opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un azúcar está opcionalmente sustituido 

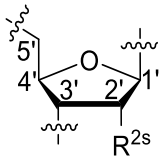
. En algunas modalidades, la posición 2’ está opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un azúcar es 

. En algunas modalidades, un azúcar tiene la estructura de 

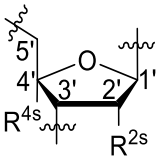
o 

, en donde cada uno de R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} y R^{5s} es independientemente -H, un sustituyente adecuado o modificación de azúcar adecuada (por ejemplo, los descritos en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9982257, US

20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252, los sustituyentes, modificaciones de azúcar, descripciones de R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} y R^{5s}, y azúcares modificados de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia). En algunas modalidades, un azúcar tiene la estructura de 

. En algunas modalidades, R^{4s} es −H. En algunas modalidades, un azúcar tiene la estructura de 

, en donde R^{2s} es −H, halógeno u −OR, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{2s} es −H. En algunas modalidades, R^{2s} es −F. En algunas modalidades, R^{2s} es −OMe. En algunas modalidades, R^{2s} es − OCH_2CH_2OMe.

[0749] En algunas modalidades, un azúcar tiene la estructura de 

, en donde R^{2s} y R^{4s} se toman juntos para formar −L^s−, en donde L^s es un enlace covalente o alifático o heteroalifático C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos. En algunas modalidades, cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre). En algunas modalidades, L^s es C2−O − CH_2−C4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^s es C2−O−CH_2−C4. En algunas modalidades, L^s es C2−O−(*R*)-$CH(CH_2CH_3)$−C4. En algunas modalidades, L^s es C2−O−(*S*)-$CH(CH_2CH_3)$−C4.

[0750] En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar bicíclico, por ejemplo, azúcares en donde R^{2s} y R^{4s} se toman juntos para formar un enlace como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un azúcar se selecciona de azúcares LNA, azúcares BNA, azúcares cEt, etc. En algunas modalidades, un puente está entre los átomos de carbono 2' y 4' (correspondientes a R^{2s} y R^{4s} tomados junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido como se describe en la presente). En algunas modalidades, los ejemplos de azúcares bicíclicos incluyen alfa-L-metilenoxi (4'-CH_2-O-2') LNA, beta-D-metilenoxi (4'-CH_2-O-2') LNA, etilenoxi (4' -$(CH_2)_2$-O-2') LNA, aminooxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') LNA y oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') LNA. En algunas modalidades, un azúcar bicíclico, por ejemplo, un azúcar LNA o BNA, es azúcar que tiene al menos un puente entre dos carbonos de azúcar. En algunas modalidades, un azúcar bicíclico en un nucleósido puede tener las configuraciones estereoquímicas de alfa-L-ribofuranosa o beta-D-ribofuranosa. En algunas

modalidades, un azúcar es un azúcar descrito en WO 1999014226. En algunas modalidades, un azúcar bicíclico 4'-2' o azúcar bicíclico 4' a 2' es un azúcar bicíclico que comprende un anillo de furanosa que comprende un puente que conecta el átomo de carbono 2' y el átomo de carbono 4' del anillo de azúcar. En algunas modalidades, un azúcar bicíclico, por ejemplo, un azúcar LNA o BNA, comprende al menos un puente entre dos carbonos de azúcar pentofuranosilo. En algunas modalidades, un azúcar LNA o BNA comprende al menos un puente entre los carbonos de azúcar pentofuranosilo 4' y 2'.

[0751] En algunas modalidades, un azúcar bicíclico es un azúcar de alfa-L-metilenoxi (4'-CH_2-O-2') BNA, beta-D-metilenoxi (4'-CH_2-O-2') BNA, etilenoxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, aminooxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA, oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA, metil(metilenoxi) (4'-$CH(CH_3)$-O-2') BNA (también denominado etilo restringido o cEt), metilen-tio (4'-CH_2-S-2') BNA, metilen-amino (4'-CH_2-N(R)-2') BNA, metil carbocíclico (4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2') BNA, propilen carbocíclico (4'-$(CH_2)_3$-2') BNA o vinil BNA.

[0752] En algunas modalidades, una modificación de azúcar es 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-LNA, 2'-F, 5'-vinilo o S-cEt. En algunas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar de FARN, FANA o morfolino. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende un análogo de ácido nucleico, por ejemplo, GNA, LNA, PNA, TNA, F-HNA (F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano), MNA (ácido nucleico de manitol, por ejemplo, Leumann 2002 Bioorg. Med. Chem. 10: 841-854), ANA (ácido nucleico de anitol) o morfolino, o una porción de este. En algunas modalidades, una modificación de azúcar reemplaza un azúcar natural con otro resto cíclico o acíclico. Los ejemplos de dichos restos son ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo, los utilizados en ácidos nucleicos de morfolino, glicol, etc. y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. Como aprecian los expertos en la técnica, cuando se utilizan con azúcares modificados, en algunas modalidades los enlaces internucleotídicos pueden modificarse, por ejemplo, como en morfolino, PNA, etc.

[0753] En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar bicíclico modificado en 6' que tiene quiralidad (R) o (S)en la posición 6, por ejemplo, los descritos en US 7399845. En algunas modalidades, un azúcar es un azúcar bicíclico modificado en 5' que tiene quiralidad (R) o (S)en la posición 5, por ejemplo, los descritos en US 20070287831.

[0754] En algunas modalidades, un azúcar modificado contiene uno o más sustituyentes en la posición 2' (típicamente un sustituyente y, a menudo, en la posición axial) seleccionados independientemente de –F; –CF_3, –CN, –N_3, –NO, –NO_2, –OR', –SR'o –$N(R')_2$, en donde cada R' es independientemente alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; –O–(alquilo C_1–C_{10}), –S–(alquilo C_1–C_{10}), –NH–(alquilo C_1–C_{10}) o –N(alquilo C_1–C_{10})$_2$; –O–(alquenilo C_2–C_{10}), –S–(alquenilo C_2–C_{10}), –NH–(alquenilo C_2–C_{10}) o –N(alquenilo C_2–C_{10})$_2$; –O–(alquinilo C_2–C_{10}), –S–(alquinilo C_2–C_{10}), –NH–(alquinilo C_2–C_{10}) o –N(alquinilo C_2–C_{10})$_2$; o –O—(alquileno C_1–C_{10})–O—(alquilo C_1–C_{10}), –O–(alquileno C_1–C_{10})–NH–(alquilo C_1–C_{10}) o –O–(alquileno C_1–C_{10})–NH(alquilo C_1–C_{10})$_2$, –NH–(alquileno C_1–C_{10})–O–(alquilo C_1–C_{10}) o –N(alquilo C_1–C_{10})–(alquileno C_1–C_{10})–O–(alquilo C_1–C_{10}), en donde cada uno de los alquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo está independiente y opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, un sustituyente es $–O(CH_2)_nOCH_3$, $–O(CH_2)_nNH_2$, MOE, DMAOE o DMAEOE, en donde n es de 1 a aproximadamente 10. En algunas modalidades, un azúcar modificado es uno descrito en WO 2001/088198; y Martin et ál., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504. En algunas modalidades, un azúcar modificado comprende uno o más grupos seleccionados de un grupo sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un marcador fluorescente, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un ácido nucleico, un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un ácido nucleico u otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En algunas modalidades, las modificaciones se realizan en una o más de las posiciones 2', 3', 4' o 5', que incluyen la posición 3' del azúcar en el nucleósido del extremo 3' o en la posición 5' del nucleósido del extremo 5'.

[0755] En algunas modalidades, el 2'-OH de una ribosa se reemplaza con un grupo seleccionado de –H, –F; $–CF_3$, –CN, $–N_3$, –NO, $–NO_2$, –OR', –SR'o $–N(R')_2$, en donde cada R' se describe independientemente en la presente descripción; –O–(alquilo $C_1–C_{10}$), –S–(alquilo $C_1–C_{10}$), –NH–(alquilo $C_1–C_{10}$) o $–N(\text{alquilo } C_1–C_{10})_2$; –O–(alquenilo $C_2–C_{10}$), –S–(alquenilo $C_2–C_{10}$), –NH–(alquenilo $C_2–C_{10}$) o $–N(\text{alquenilo } C_2–C_{10})_2$; –O–(alquinilo $C_2–C_{10}$), –S–(alquinilo $C_2–C_{10}$), –NH–(alquinilo $C_2–C_{10}$) o $–N(\text{alquinilo } C_2–C_{10})_2$; o –O—(alquileno $C_1–C_{10}$)–O—(alquilo $C_1–C_{10}$), –O–(alquileno $C_1–C_{10}$)–NH–(alquilo $C_1–C_{10}$) o $–O–(\text{alquileno } C_1–C_{10})–NH(\text{alquilo } C_1–C_{10})_2$, –NH–(alquileno $C_1–C_{10}$)–O–(alquilo $C_1–C_{10}$) o $–N(\text{alquilo } C_1–C_{10})–(\text{alquileno } C_1–C_{10})–O–(\text{alquilo } C_1–C_{10})$, en donde cada uno del alquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo está independiente y opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el 2'–OH se reemplaza con –H (desoxirribosa). En algunas modalidades, el 2'–OH se reemplaza con –F. En algunas modalidades, el 2'–OH se reemplaza con –OR'. En algunas modalidades, el 2'–OH se reemplaza con –OMe. En algunas modalidades, el 2'–OH se reemplaza con $–OCH_2CH_2OMe$.

[0756] En algunas modalidades, una modificación de azúcar es una modificación 2'. Las modificaciones 2' comúnmente utilizadas incluyen, de modo no taxativo, 2' -OR, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una modificación es 2'-OR, en donde R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una modificación es 2'−OMe. En algunas modalidades, una modificación es 2'-MOE. En algunas modalidades, una modificación 2' es S-cEt. En algunas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar LNA. En algunas modalidades, una modificación 2' es −F. En algunas modalidades, una modificación 2' es FANA. En algunas modalidades, una modificación 2' es FARN. En algunas modalidades, una modificación de azúcar es una modificación 5', por ejemplo, 5'-Me. En algunas modalidades, una modificación de azúcar cambia el tamaño del anillo de azúcar. En algunas modalidades, una modificación de azúcar es el resto de azúcar en FHNA.

[0757] En algunas modalidades, una modificación de azúcar reemplaza un resto de azúcar con otro resto cíclico o acíclico. Los ejemplos de dichos restos son ampliamente conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, los utilizados en ácidos nucleicos de morfolino (opcionalmente con su enlace fosforodiamidato), glicol, etc.

[0758] En algunas modalidades, uno o más de los azúcares de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se modifican. En algunas modalidades,

cada azúcar de un oligonucleótido se modifica independientemente. En algunas modalidades, un azúcar modificado comprende una modificación 2'. En algunas modalidades, cada azúcar modificado comprende independientemente una modificación 2'. En algunas modalidades, una modificación 2' es 2'-OR, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una modificación 2' es un 2'-OMe. En algunas modalidades, una modificación 2' es un 2'-MOE. En algunas modalidades, una modificación 2' es una modificación de azúcar LNA. En algunas modalidades, una modificación 2' es 2'-F. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es independientemente una modificación 2'. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es independientemente 2'-OR. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es independientemente 2'-OR, en donde R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es 2'-OMe. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es 2'-MOE. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es independientemente 2'-OMe o 2'-MOE. En algunas modalidades, cada modificación de azúcar es independientemente 2'-OMe, 2'-MOE o un azúcar LNA.

[0759] En algunas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar ENA opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un azúcar es uno descrito en, por ejemplo, Seth et ál., J Am Chem Soc. 27 de octubre de 2010; 132(42): 14942–14950. En algunas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar en XNA (ácido xenonucleico), por ejemplo, arabinosa, anhidrohexitol, treosa, 2'fluoroarabinosa o ciclohexeno.

[0760] Los azúcares modificados incluyen restos ciclobutilo o ciclopentilo en lugar de un azúcar pentofuranosilo. Los ejemplos representativos de dichos azúcares modificados incluyen los descritos en US 4,981,957, US 5,118,800, US 5,319,080 o US 5,359,044. En algunas modalidades, el átomo de oxígeno dentro del anillo de ribosa se reemplaza por nitrógeno, azufre, selenio o carbono. En algunas modalidades, −O− se reemplaza con −N(R')−, −S−, −Se− o $-C(R')_2-$. En algunas modalidades, un azúcar modificado es una ribosa modificada en donde el átomo de oxígeno dentro del anillo de ribosa se reemplaza con nitrógeno, y en donde el nitrógeno se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc.).

[0761] En algunas modalidades, los azúcares están conectados por enlaces internucleotídicos, en algunas modalidades, enlace internucleotídico modificado. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico no contiene un enlace de fósforo. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es −L−. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico es −OP(O)(−C≡CH)O−, −OP(O)(R)O− (por ejemplo, R es $-CH_3$), 3' −NHP(O)(OH)O− 5', 3' $-OP(O)(CH_3)OCH_2-$ 5', 3'$-CH_2C(O)NHCH_2-$5', 3'$-SCH_2OCH_2-$5', 3'$-OCH_2OCH_2-$5', 3'$-CH_2NR'CH_2-$5', 3'$-CH_2N(Me)OCH_2-$5', 3'$-NHC(O)CH_2CH_2-$5', 3'$-NR'C(O)CH_2CH_2-$5', 3'-$CH_2CH_2NR'-$5', 3'-CH_2CH_2NH-5' o 3'$-OCH_2CH_2N(R')-$5'. En algunas modalidades, un carbono 5' puede estar opcionalmente sustituido con =O.

[0762] En algunas modalidades, un azúcar modificado es una pentosa o hexosa opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un azúcar modificado es una pentosa opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un azúcar

modificado es una hexosa opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un azúcar modificado es una ribosa o hexitol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un azúcar modificado es una ribosa opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, un azúcar modificado es un hexitol opcionalmente sustituido.

[0763] En algunas modalidades, una modificación de azúcar es 5'-vinilo (R o S), 5'-metilo (R o S), 2'-SH, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F o 2'-$O(CH_2)_{20}CH_3$. En algunas modalidades, un sustituyente en la posición 2', por ejemplo, una modificación 2', es alilo, amino, azido, tío, O-alilo, alquilo O-C_1-C_{10}, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$ y O-CH_2-C(=O)-$N(R_1)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$, en donde cada alilo, amino y alquilo está opcionalmente sustituido, y cada uno de R_l, R_m y R_n es independientemente R' como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, cada uno de R_l, R_m y R_n es independientemente -H o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

[0764] En algunas modalidades, un azúcar es un tetrahidropirano o azúcar THP. En algunas modalidades, un nucleósido modificado es nucleósido de tetrahidropirano o nucleósido THP que es un nucleósido que tiene un azúcar de tetrahidropirano de seis miembros sustituido por un residuo de pentofuranosilo en nucleósidos naturales típicos. Los azúcares y/o nucleósidos de THP incluyen los utilizados en ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico de anitol (ANA), ácido nucleico de manitol (MNA) (por ejemplo, Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854) o fluoro HNA (F-HNA).

[0765] En algunas modalidades, los azúcares comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y/o más de un heteroátomo, por ejemplo, azúcares de morfolino.

[0766] Como apreciarán los expertos en la técnica, las modificaciones de azúcares, nucleobases, enlaces internucleotídicos, etc. pueden y a menudo se utilizan en combinación en oligonucleótidos, por ejemplo, ver varios oligonucleótidos en la Tabla 1. Por ejemplo, una combinación de modificación de azúcar y modificación de nucleobase es nucleósidos modificados con 2'-F (azúcar) 5-metilo (nucleobase). En algunas modalidades, una combinación es el reemplazo de un átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S y sustitución en la posición 2'.

[0767] En algunas modalidades, un azúcar modificado en 2' es un azúcar furanosilo modificado en la posición 2'. En algunas modalidades, una modificación 2' es halógeno, −R' (en donde R' no es −H), −OR' (en donde R' no es −H), −SR', $-N(R')_2$, $-CH_2-CH=CH_2$ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una modificación 2'se selecciona de $-O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $-O(CH_2)_nNH_2$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nF$, $-O(CH_2)_nONH_2$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ y $-O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, en donde cada n y m es independientemente de 1 a aproximadamente 10. En algunas modalidades, una modificación 2' es alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcarilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, −O−alcarilo opcionalmente sustituido, −O−aralquilo opcionalmente sustituido, −SH, $-SCH_3$, −OCN, −Cl, −Br, −CN, −F, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-ONO_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NH_2$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalcarilo opcionalmente sustituido, aminoalquilamino opcionalmente sustituido, polialquilamino opcionalmente sustituido, sililo sustituido, un grupo indicador, un

intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas, un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas y otros sustituyentes. En algunas modalidades, una modificación 2’ es una modificación 2’-MOE.

[0768] En algunas modalidades, un azúcar o nucleósido modificado en 2’ o sustituido en 2’ es un azúcar o nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2’ del azúcar que es distinto de -H (típicamente no considerado un sustituyente) o -OH. En algunas modalidades, un azúcar modificado en 2’ es un azúcar bicíclico que comprende un puente que conecta dos átomos de carbono del anillo de azúcar, uno de los cuales es el carbono 2’. En algunas modalidades, una modificación 2’ es no puenteante, por ejemplo, alilo, amino, azido, tío, −O−alilo opcionalmente sustituido, alquilo −O−C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, −OCF_3, −$O(CH_2)_2OCH_3$, 2’-$O(CH_2)_2SCH_3$, −$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ o −$OCH_2C(=O)N(R_m)(R_n)$, donde cada R_m y R_n es independientemente −H o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

[0769] En algunas modalidades, un azúcar es el azúcar de N-metanocarba, LNA, cMOE BNA, cEt BNA, □-L-LNA o análogos relacionados, HNA, Me-ANA, MOE-ANA, Ara-FHNA, FHNA, R-6'-Me-FHNA, S-6'-Me-FHNA, ENA o c-ANA. En algunas modalidades, un enlace internucleotídico modificado es C3-amida (por ejemplo, azúcar que tiene la modificación de amida unida al C3’, Mutisya et ál. 2014 Nucleic Acids Res. 2014 Jun 1; 42(10): 6542-6551), formacetal, tioformacetal, MMI [por ejemplo, metileno(metilimino), Peoc' h et ál. 2006 Nucleosides and Nucleotides 16 (7-9)], un enlace PMO (morfolino unido a fosforodiamidato) (que conecta dos azúcares) o un enlace PNA (ácido nucleico peptídico).

[0770] En algunas modalidades, un azúcar es uno descrito en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612 y/o WO 2020/191252, los azúcares de cada uno de los cuales se incorporan a la presente mediante referencia.

[0771] Se conocen en la técnica diversos azúcares adicionales útiles para preparar oligonucleótidos o análogos de estos y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción.

[0772] **Nucleobases**

[0773] Se pueden utilizar diversas nucleobases en los oligonucleótidos proporcionados de acuerdo con la presente descripción. En algunas modalidades, una nucleobase es una nucleobase natural, las más comunes son A, T, C, G y U. En algunas modalidades, una nucleobase es una nucleobase modificada en el sentido de que no es A, T, C, G o U. En algunas modalidades, una nucleobase es A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, o un tautómero sustituido de A T, C, G o U. En algunas modalidades, una nucleobase es A, T, C, G o U opcionalmente sustituido, por ejemplo, 5mC, 5-hidroximetil C, etc. En algunas modalidades, una nucleobase es A, T, C, G o U sustituido con alquilo. En algunas modalidades, una nucleobase es A. En algunas modalidades, una nucleobase es T. En algunas modalidades, una nucleobase es C. En algunas modalidades, una nucleobase es

G. En algunas modalidades, una nucleobase es U. En algunas modalidades, una nucleobase es 5mC. En algunas modalidades, una nucleobase es A, T, C, G o U. En algunas modalidades, una nucleobase es un tautómero sustituido de A, T, C, G o U. En algunas modalidades, la sustitución protege ciertos grupos funcionales en nucleobases para minimizar reacciones no deseadas durante la síntesis de oligonucleótidos. Las tecnologías adecuadas para la protección de nucleobases en la síntesis de oligonucleótidos son ampliamente conocidas en la técnica y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas mejoran las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos. Por ejemplo, en muchos casos, se puede utilizar 5mC en lugar de C para modular ciertos efectos biológicos no deseados, por ejemplo, respuestas inmunes. En algunas modalidades, al determinar la identidad de secuencia, una nucleobase sustituida que tiene el mismo patrón de enlace de hidrógeno se trata igual que la nucleobase no sustituida, por ejemplo, 5mC puede tratarse igual que C [por ejemplo, se considera que un oligonucleótido que tiene 5mC en lugar de C (por ejemplo, AT5mCG) tiene la misma secuencia base que un oligonucleótido que tiene C en la ubicación o ubicaciones correspondientes (por ejemplo, ATCG)].

[0774] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende uno o más A, T, C, G o U. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende uno o más A, T, C, G o U. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende uno o más 5-metilcitidina, 5-hidroximetilcitidina, 5-formilcitosina o 5-carboxilcitosina. En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una o más 5-metilcitidinas. En algunas modalidades, cada nucleobase en un oligonucleótido se selecciona del grupo que consiste en A, T, C, G y U opcionalmente sustituido, y tautómeros opcionalmente sustituidos de A, T, C, G y U. En algunas modalidades, cada nucleobase en un oligonucleótido se protege opcionalmente A, T, C, G y U. En algunas modalidades, cada nucleobase en un oligonucleótido es A, T, C, G o U. En algunas modalidades, cada nucleobase en un oligonucleótido se selecciona del grupo que consiste en A, T, C, G, U y 5mC.

[0775] En algunas modalidades, una nucleobase es 2AP o DAP opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una nucleobase es 2AP opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una nucleobase es DAP opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, una nucleobase es 2AP. En algunas modalidades, una nucleobase es DAP.

[0776] En algunas modalidades, una nucleobase es una nucleobase natural o una nucleobase modificada derivada de una nucleobase natural. Los ejemplos incluyen uracilo, timina, adenina, citosina y guanina que tienen opcionalmente sus respectivos grupos amino protegidos por grupos protectores de acilo, 2-fluorouracilo, 2-fluorocitosina, 5-bromouracilo, 5-yodouracilo, 2,6-diaminopurina, azacitosina, análogos de pirimidina tales como pseudoisocitosina y pseudouracilo y otras nucleobases modificadas tales como purinas 8-sustituidas, xantina o hipoxantina (estos dos últimos son los productos de degradación naturales). Ciertos ejemplos de nucleobases modificadas se describen en Chiu y Rana, ARN, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196 y Revankar y Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es uracilo, timina, adenina,

citosina o guanina sustituidas. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es un reemplazo funcional, por ejemplo, en términos de enlace de hidrógeno y/o emparejamiento de bases, de uracilo, timina, adenina, citosina o guanina. En algunas modalidades, una nucleobase es uracilo, timina, adenina, citosina, 5-metilcitosina o guanina opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, una nucleobase es uracilo, timina, adenina, citosina, 5-metilcitosina o guanina.

[0777] En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado comprende una o más 5-metilcitosinas. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cuya secuencia de bases se describe en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa, y cada citosina se reemplaza opcional e independientemente con 5-metilcitosina o viceversa. Como aprecian los expertos en la técnica, en algunas modalidades, 5mC puede tratarse como C con respecto a la secuencia de bases de un oligonucleótido, dicho oligonucleótido comprende una modificación de nucleobase en la posición C (por ejemplo, ver varios oligonucleótidos en la Tabla 1). En la descripción de oligonucleótidos, típicamente a menos que se indique lo contrario, las nucleobases, azúcares y enlaces internucleotídicos no están modificados.

[0778] En algunas modalidades, una base modificada es adenina, citosina, guanina, timina o uracilo opcionalmente sustituidas, o un tautómero de estas. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es una adenina, citosina, guanina, timina o uracilo modificadas, modificadas por una o más modificaciones mediante las cuales:

[0779] (1) una nucleobase se modifica con uno o más grupos opcionalmente sustituidos seleccionados independientemente de acilo, halógeno, amino, azida, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, hidroxilo, biotina, avidina, estreptavidina, sililo sustituido y combinaciones de estos;

[0780] (2) uno o más átomos de una nucleobase se reemplazan independientemente con un átomo diferente seleccionado de carbono, nitrógeno y azufre;

[0781] (3) uno o más dobles enlaces en una nucleobase se hidrogenan independientemente; o

[0782] (4) uno o más anillos arilo o heteroarilo se insertan independientemente en una nucleobase.

[0783] En algunas modalidades, una nucleobase modificada es una nucleobase modificada conocida en la técnica, por ejemplo, WO2017/210647. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas son nucleobases de tamaño expandido en las que se han agregado uno o más anillos arilo y/o heteroarilo, tales como anillos fenilo.

[0784] En algunas modalidades, una nucleobase modificada se selecciona de pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina,

6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil (−C≡C-CH_3) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras purinas 8-sustituidas, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, 3-desazaguanina, 3-desazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño y bases fluoradas. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas son pirimidinas tricíclicas, tales como 1,3-diazafenoxazin-2-ona, 1,3-diazafenotiazin-2-ona o 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazin-2-ona (abrazadera G). En algunas modalidades, las nucleobases modificadas son aquellas en las que la base de purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo, 7-desaza-adenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina o 2-piridona.

[0785] En algunas modalidades, una nucleobase modificada está sustituida. En algunas modalidades, una nucleobase modificada se sustituye de modo que contenga, por ejemplo, heteroátomos, grupos alquilo o restos de enlace conectados a restos fluorescentes, restos de biotina o avidina, u otras proteínas o péptidos. En algunas modalidades, una nucleobase modificada es una "base universal" que no es una nucleobase en el sentido más clásico, pero que funciona de manera similar a una nucleobase. Un ejemplo de una base universal es el 3-nitropirrol.

[0786] En algunas modalidades, los nucleósidos que se pueden utilizar en las tecnologías proporcionadas comprenden nucleobases modificadas y/o azúcares modificados, por ejemplo, 4-acetilcitidina; 5-(carboxihidroxilmetil)uridina; 2'-O-metilcitidina; 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina; 5-carboximetilaminometiluridina; dihidrouridina; 2'-O-metilpseudouridina; beta,D-galactosilqueosina; 2'-O-metilguanosina; N^6-isopenteniladenosina; 1-metiladenosina; 1-metilpseudouridina; 1-metilguanosina; 1-metilinosina; 2,2-dimetilguanosina; 2-metiladenosina; 2-metilguanosina; N^7-metilguanosina; 3-metil-citidina; 5-metilcitidina; 5-hidroximetilcitidina; 5-formilcitosina; 5-carboxilcitosina; N^6-metiladenosina; 7-metilguanosina; 5-metilaminoetiluridina; 5-metoxiaminometil-2-tiouridina; beta,D-manosilqueosina; 5-metoxicarbonilmetiluridina; 5-metoxiuridina; 2-metiltio-N^6-isopenteniladenosina; N-((9-beta,D-ribofuranosil-2-metiltiopurina-6-il)carbamoil)treonina; N-((9-beta, D-ribofuranosilpurina-6-il)-N-metilcarbamoil)treonina; éster metílico del ácido uridin-5-oxiacético; ácido uridin-5-oxiacético (v); pseudouridina; queosina; 2-tiocitidina; 5-metil-2-tiouridina; 2-tiouridina; 4-tiouridina; 5-metiluridina; 2'-O-metil-5-metiluridina; y 2'-O-metiluridina.

[0787] En algunas modalidades, una nucleobase, por ejemplo, una nucleobase modificada comprende uno o más restos de unión a biomoléculas tales como, por ejemplo, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, biotina, avidina, estreptavidina, ligandos de receptores o restos quelantes. En otras modalidades, una nucleobase es 5-bromouracilo, 5-yodouracilo o 2,6-diaminopurina. En algunas modalidades, una nucleobase comprende una sustitución con un resto de unión

fluorescente o biomolécula. En algunas modalidades, un sustituyente es un resto fluorescente. En algunas modalidades, un sustituyente es biotina o avidina.

[0788] En algunas modalidades, una nucleobase es una descrita en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612 y/o WO 2020/191252, las nucleobases de cada una de las cuales se incorporan a la presente mediante referencia.

[0789] **Restos químicos adicionales**

[0790] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd dirigido a INHBE comprende uno o más restos químicos adicionales. Se conocen en la técnica diversos restos químicos adicionales, por ejemplo, restos de direccionamiento, restos de carbohidratos, restos de lípidos, etc. y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción para modular las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos cd que se dirigen a INHBE, por ejemplo, estabilidad, semivida, actividades, administración, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, etc. En algunas modalidades, ciertos restos químicos adicionales facilitan la administración de oligonucleótidos a células, tejidos y/u órganos deseados, que incluyen, de modo no taxativo, las células del sistema nervioso central. En algunas modalidades, ciertos restos químicos adicionales facilitan la internalización de oligonucleótidos. En algunas modalidades, ciertos restos químicos adicionales aumentan la estabilidad de los oligonucleótidos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona tecnologías para incorporar diversos restos químicos adicionales en oligonucleótidos.

[0791] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un resto químico adicional que demuestra una mayor administración y/o actividad en un tejido en comparación con un oligonucleótido de referencia, por ejemplo, un oligonucleótido de referencia que no tiene el resto químico adicional pero que, por lo demás, es idéntico.

[0792] En determinadas modalidades, los ejemplos no taxativos de restos químicos adicionales incluyen restos de carbohidratos, restos de direccionamiento, etc., que, cuando se incorporan en oligonucleótidos, pueden mejorar una o más propiedades. En determinadas modalidades, un resto químico adicional se selecciona de: restos de glucosa, GluNAc (N-acetilamina glucosamina) y anisamida. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs proporcionado puede comprender dos o más restos químicos adicionales, en donde los restos químicos adicionales son idénticos o no idénticos, o son de la misma categoría (por ejemplo, resto de carbohidrato, resto de azúcar, resto de direccionamiento, etc.) o no de la misma categoría.

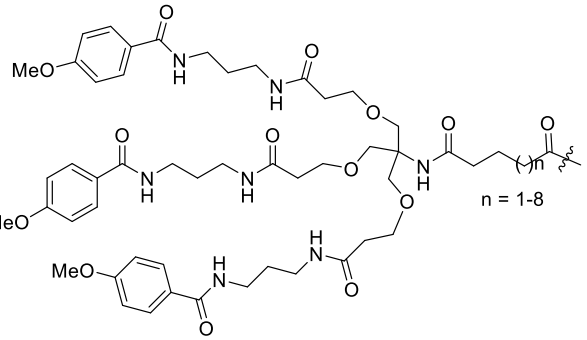
[0793] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es un resto de direccionamiento. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende un resto de carbohidrato. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende un resto lipídico. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende un resto de ligando para, por ejemplo,

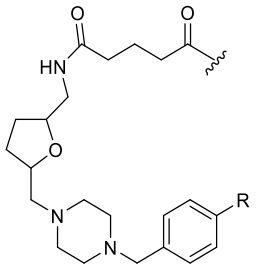
receptores celulares tales como un receptor sigma, un receptor de asialoglicoproteína, etc. En determinadas modalidades, un resto de ligando es o comprende un resto de anisamida, que puede ser un resto de ligando para un receptor sigma. En determinadas modalidades, un resto de ligando es o comprende un resto de GalNAc, que puede ser un resto de ligando para un receptor de asialoglicoproteína. En determinadas modalidades, un resto químico adicional facilita la administración al hígado.

[0794] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs proporcionado puede comprender uno o más enlazadores y restos químicos adicionales (por ejemplo, restos de direccionamiento), y/o puede estar controlado quiralmente o no controlado quiralmente, y/o tener una secuencia de bases y/o una o más modificaciones y/o formatos como se describe en la presente.

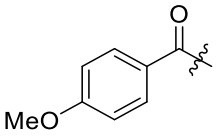
[0795] Se pueden utilizar diversos enlazadores, restos de carbohidratos y restos de direccionamiento, incluidos muchos conocidos en la técnica, de acuerdo con la presente descripción. En determinadas modalidades, un resto de carbohidrato es un resto de direccionamiento. En determinadas modalidades, un resto de direccionamiento es un resto de carbohidrato. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs proporcionado comprende un resto químico adicional adecuado para la administración, por ejemplo, glucosa, GluNAc (N-acetilamina glucosamina), anisamida o una estructura seleccionada de:

[0796]

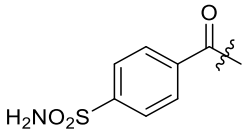




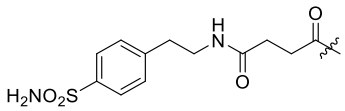
R = F, OMe, OH, NHAc, NHCOCF$_3$,



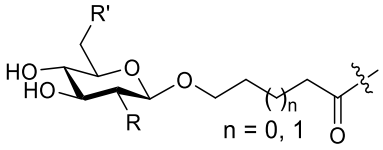
,



,

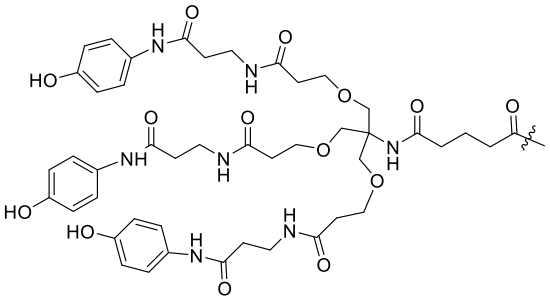


,

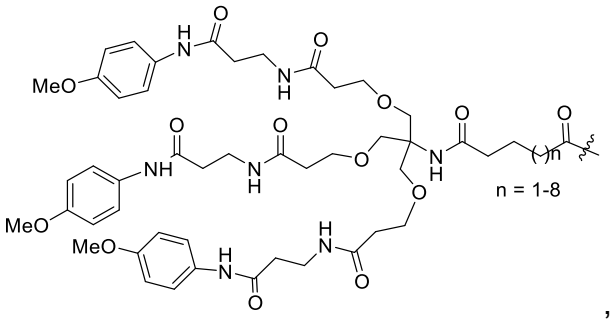


R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC6H4OMe(p-anisoyl), R'=OH;
R = NHAc, R' = NHCOC6H4OMe(p-anisoyl);
R = OH, R' = NHCOC6H4OMe(p-anisoyl)

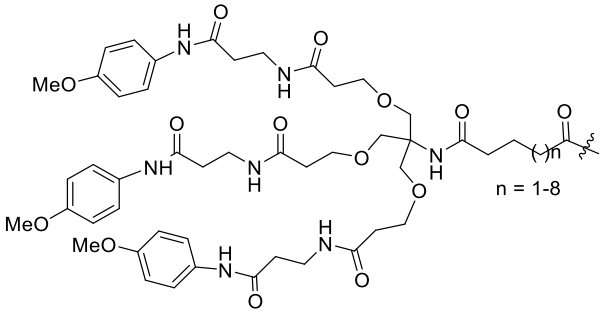
,



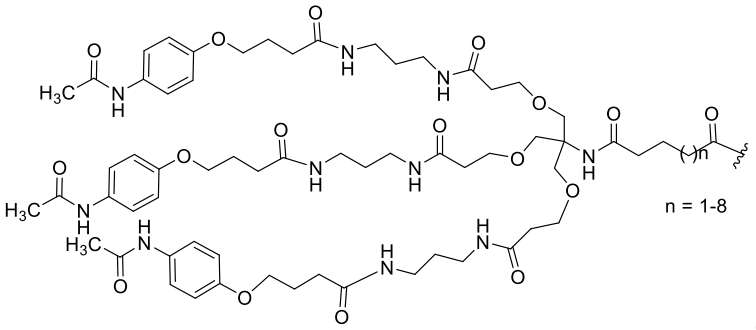
,



,



y



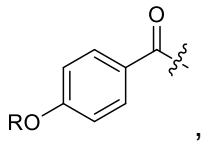
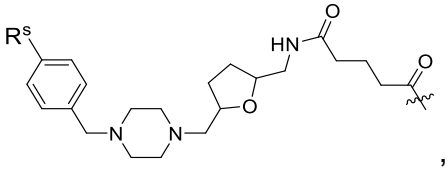
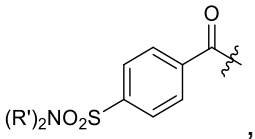
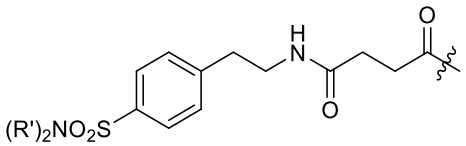
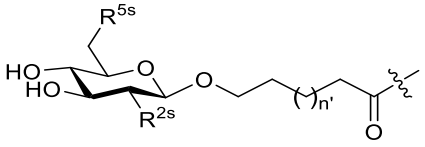
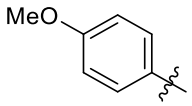
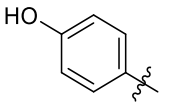
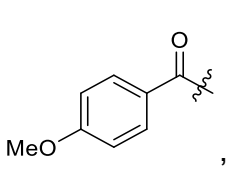
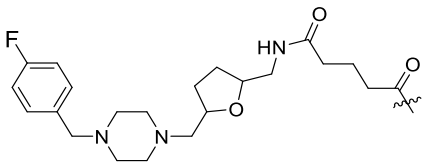
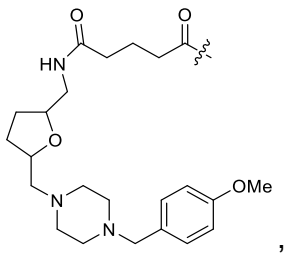
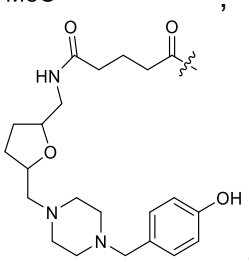
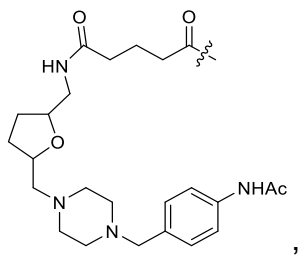
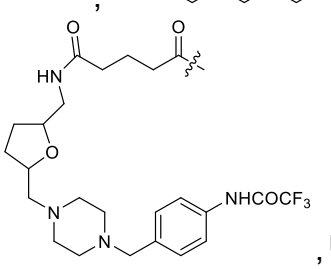
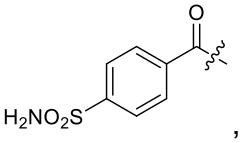
. En determinadas modalidades, n es 1. En determinadas modalidades, n es 2. En determinadas modalidades, n es 3. En determinadas modalidades, n es 4. En determinadas modalidades, n es 5. En determinadas modalidades, n es 6. En determinadas modalidades, n es 7. En determinadas modalidades, n es 8.

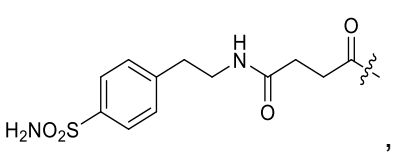
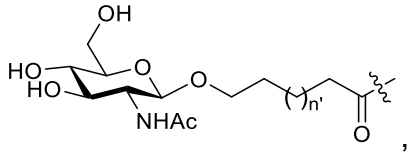
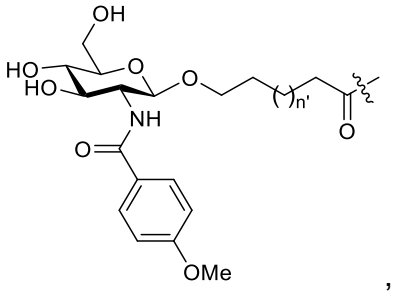
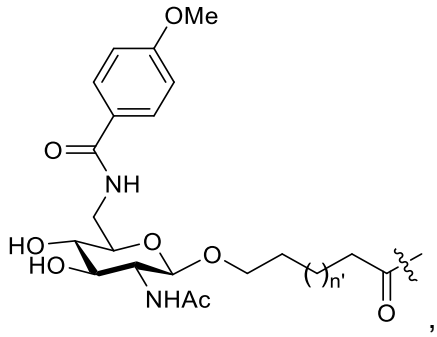
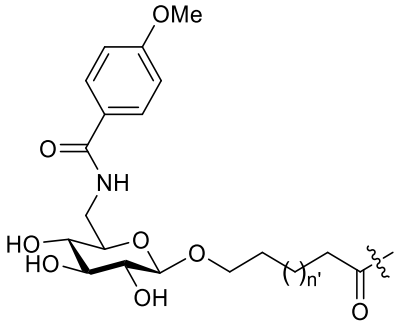
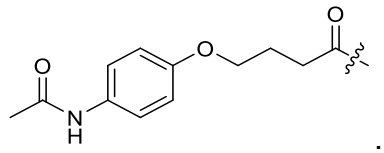
[0797] En determinadas modalidades, los restos químicos adicionales son cualquiera de los descritos en los Ejemplos, que incluyen ejemplos de diversos restos químicos adicionales incorporados en diversos oligonucleótidos cd.

[0798] En determinadas modalidades, un resto químico adicional conjugado con un oligonucleótido cd es capaz de dirigir el oligonucleótido cd a una célula en el sistema nervioso central.

[0799] En determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende o es un ligando de receptor celular. En determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende o es un aglutinante de proteína, por ejemplo, uno se une a una proteína de superficie celular. Dichos restos, entre otras cosas, pueden ser útiles para la administración dirigida de oligonucleótidos cd a células que expresan los receptores o proteínas correspondientes. En determinadas modalidades, un resto químico adicional de un oligonucleótido cd proporcionado comprende anisamida o un derivado o un análogo de esta y es capaz de dirigir el oligonucleótido cd a una célula que expresa un receptor particular, tal como el receptor sigma 1.

[0800] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd proporcionado se formula para la administración a una célula y/o tejido corporal que expresa su diana. En determinadas modalidades, un resto químico adicional conjugado con un oligonucleótido cd es capaz de dirigir el oligonucleótido a una célula.

[0801] En determinadas modalidades, un resto químico adicional se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido,  ,  ,  ,  , y  , en donde n' es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, y cada otra variable es como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, R^s es F. En determinadas modalidades, R^s es OMe. En determinadas modalidades, R^s es OH. En determinadas modalidades, R^s es NHAc. En determinadas modalidades, R^s es $NHCOCF_3$. En determinadas modalidades, R' es H. En determinadas modalidades, R es H. En determinadas modalidades, R^{2s} es NHAc y R^{5s} es OH. En determinadas modalidades, R^{2s} es p-anisoilo y R^{5s} es OH. En determinadas modalidades, R^{2s} es NHAc y R^{5s} es p-anisoilo. En determinadas modalidades, R^{2s} es OH y R^{5s} es p-anisoilo. En determinadas modalidades, un resto químico adicional se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

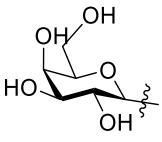
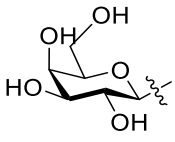
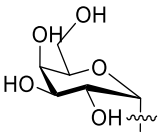
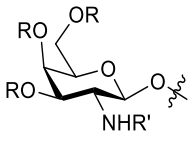
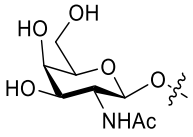
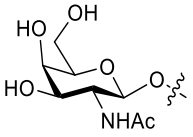
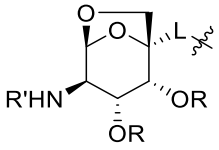
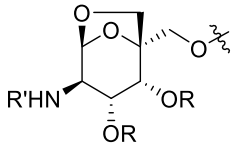
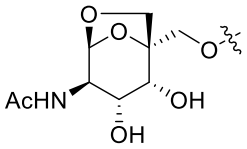







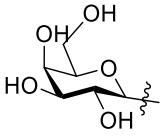
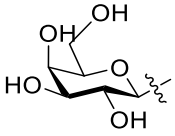
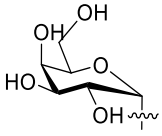
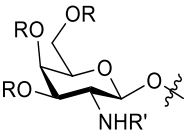
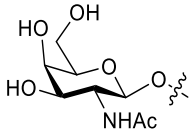
y . En determinadas modalidades, n' es 1. En determinadas modalidades, n' es 0. En determinadas modalidades, n'' es 1. En determinadas modalidades, n'' es 2.

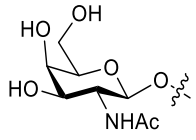
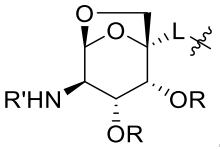
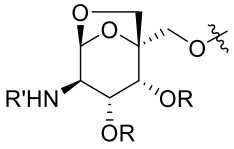
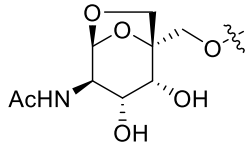
[0802] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende un ligando de receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).

[0803] Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente descripción señala que también se ha informado que ASGPR1 se expresa en la región del hipocampo y/o la capa de células de Purkinje del cerebelo del ratón. http://mouse.brain-map.org/experiment/show/2048

[0804] Se conocen en la técnica diversos otros ligandos de ASGPR y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es un carbohidrato. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es GalNac o un derivado o un análogo de este. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es uno descrito en Sanhueza et ál. J. Am. Chem. Soc., 2017, 139 (9), págs. 3528–3536. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es uno descrito en Mamidyala et ál. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, págs. 1978-1981. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es uno descrito en US 20160207953. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es un derivado de6,8-dioxabiciclo [3,2,1]octano-2,3-diol sustituido descrito en, por ejemplo, US 20160207953. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es uno descrito en, por ejemplo, US 20150329555. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es un derivado de6,8-dioxabiciclo [3,2,1]octano-2,3-diol sustituido descrito, por ejemplo, en US 20150329555. En determinadas modalidades, un ligando de ASGPR es uno descrito en US 8877917, US 20160376585, US 10086081 o US 8106022. Los

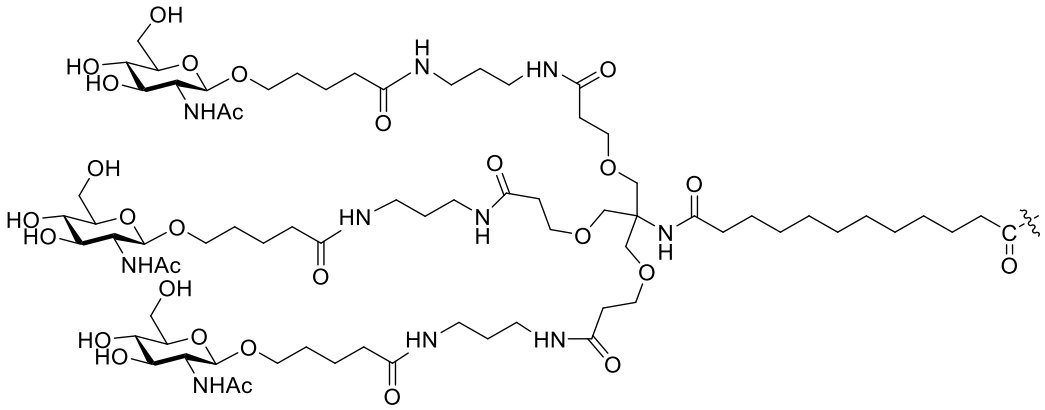
ligandos de ASGPR descritos en estos documentos se incorporan a la presente mediante referencia. Los expertos en la técnica apreciarán que se conocen diversas tecnologías en la técnica, incluidas las descritas en estos documentos, para evaluar la unión de un resto químico a ASGPR y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd proporcionado se conjuga con un ligando de ASGPR. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd proporcionado comprende un ligando de ASGPR. En determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende un ligando de ASGPR es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  , en donde cada variable es independientemente como se describe en la presente descripción. En determinadas modalidades, R es −H. En determinadas modalidades, R' es −C(O)R.

[0805] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende opcionalmente sustituido  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende


. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende  . En determinadas modalidades, un resto químico adicional es o comprende .

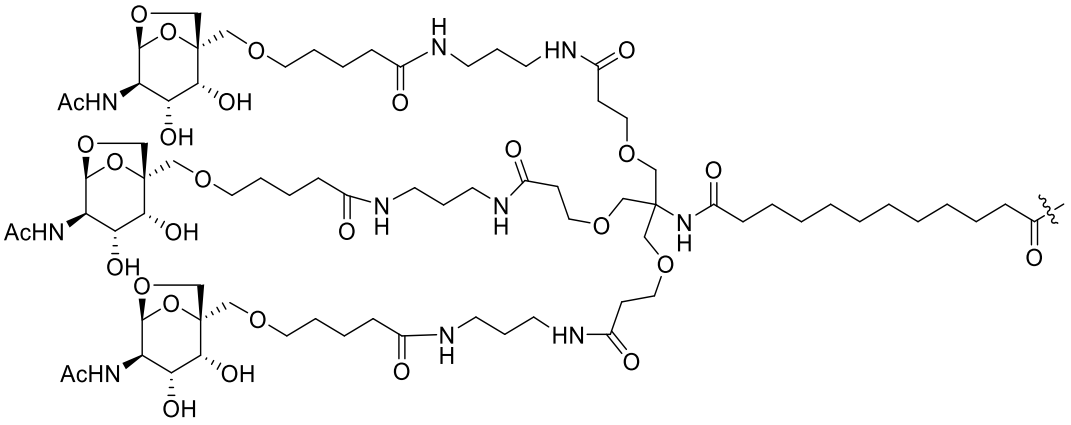
[0806] En determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende uno o más restos que pueden unirse a, por ejemplo, células diana de oligonucleótidos. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende uno o más restos de ligando de proteína, por ejemplo, en determinadas modalidades, un resto químico adicional comprende múltiples restos, cada uno de los cuales es independientemente un ligando de ASGPR. En determinadas modalidades, como en Mod 001, Mod083, Mod071, Mod153 y Mod155, un resto químico adicional comprende tres de dichos ligandos.

[0807] Mod001:



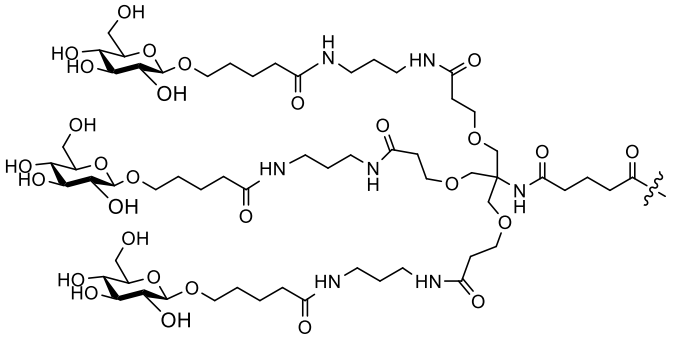
[0808]

[0809] Mod083:



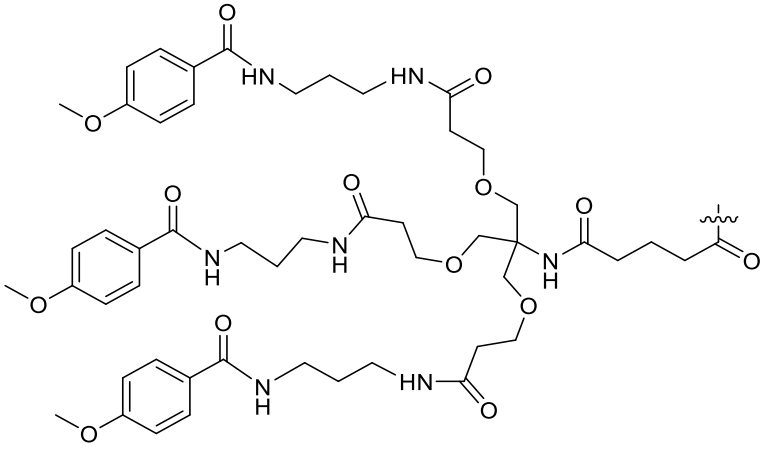
[0810]

[0811] Mod071



[0812]

[0813] Mod077



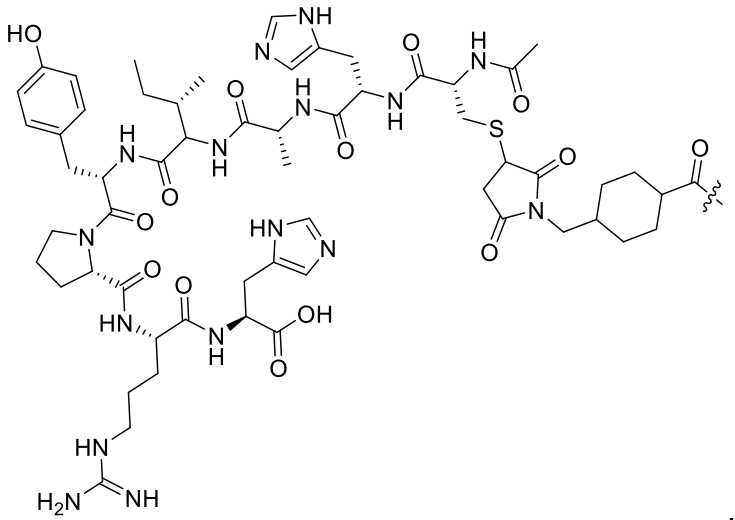
[0814] .

[0815]

[0816] Mod102:

[0817]

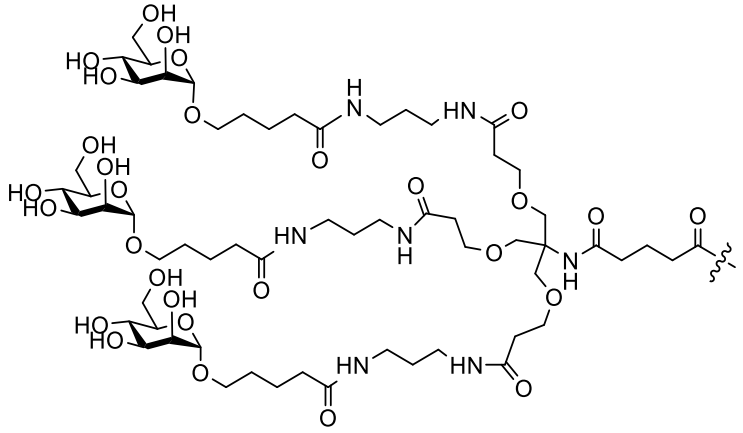
[0818]



[0819] .

[0820]

[0821] Mod105:

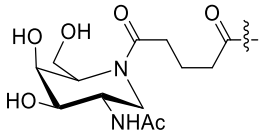


[0822] .

[0823]

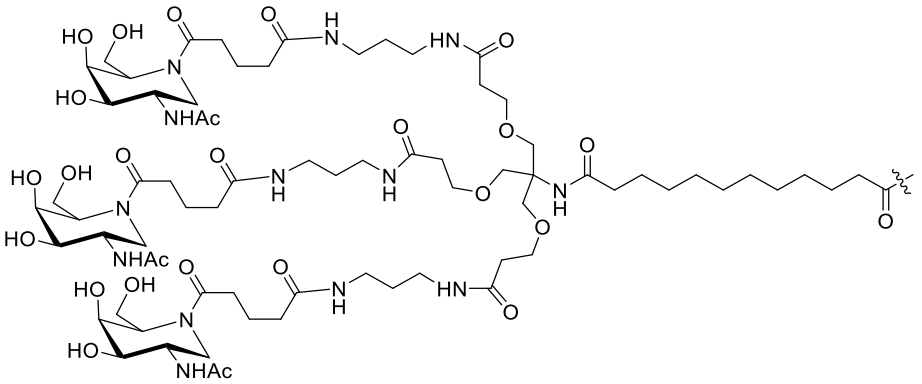
[0824]

[0825] Mod152 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como Mod153):



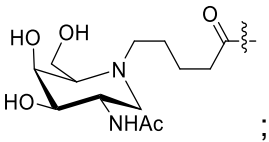
[0826] ;

[0827] Mod153



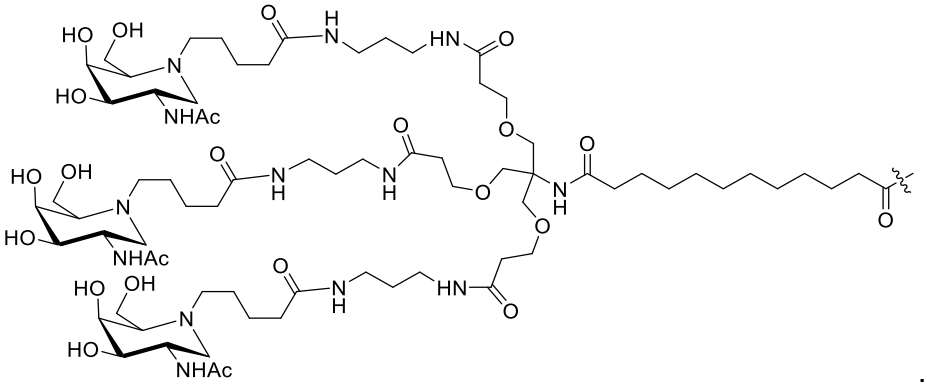
[0828]

[0829] Mod154 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como Mod155):



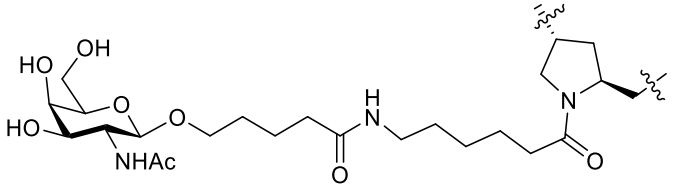
[0830] ;

[0831] Mod155



[0832] .

[0833] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende



(L025). En algunas modalidades, el sitio de conexión $-CH_2-$ se utiliza como un sitio de conexión C5 en un azúcar. En algunas modalidades, el sitio de conexión en el anillo se utiliza como un sitio de conexión C3 en un azúcar. Dichos restos pueden introducirse utilizando, por ejemplo, fosforamiditas (los expertos en la técnica aprecian que uno o más grupos, tales como grupos de protección para −OH, $-NH_2-$, $-N(i\text{-}Pr)_2$, $-OCH_2CH_2CN$, etc., pueden utilizarse alternativamente, y los grupos de protección pueden eliminarse en diversas condiciones adecuadas, a veces durante las etapas de desprotección y/o escisión del oligonucleótido). En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende 2, 3 o más (por ejemplo, 3 y no más de 3). En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende 2, 3 o más (por ejemplo, 3 y no más de 3). En algunas modalidades, las copias de dichos restos se unen mediante enlaces internucleotídicos, por ejemplo, enlaces fosfato naturales, como se describe en la

presente descripción. En algunas modalidades, cuando en un extremo 5', un sitio de conexión $-CH_2-$ está unido a −OH. En algunas modalidades, cada −OR' es −OAc, y $-N(R')_2$ es −NHAc.

[0834] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es un grupo Mod descrito en la presente, por ejemplo, en la Tabla 1.

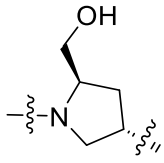
[0835] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es Mod001. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es Mod083. En determinadas modalidades, un resto químico adicional, por ejemplo, un grupo Mod, está conjugado directamente (por ejemplo, sin un enlazador) con el resto del oligonucleótido cd. En determinadas modalidades, un resto químico adicional se conjuga a través de un enlazador con el resto del oligonucleótido cd. En determinadas modalidades, los restos químicos adicionales, por ejemplo, grupos Mod, pueden estar conectados directamente, y/o a través de un enlazador, a nucleobases, azúcares y/o enlaces internucleotídicos de oligonucleótidos cd. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a azúcares. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a azúcares de extremo 5'. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a azúcares de extremo 5' a través de carbono 5'. Para ejemplos, ver varios oligonucleótidos cd en la Tabla 1. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a azúcares de extremo 3'. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a azúcares de extremo 3' a través de carbono 3'. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a nucleobases. En determinadas modalidades, los grupos Mod están conectados, ya sea directamente o a través de un enlazador, a enlaces internucleotídicos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados comprenden Mod001 conectado al extremo 5' de las cadenas de oligonucleótidos a través de L001.

[0836] Como aprecian los expertos en la técnica, un resto químico adicional puede estar conectado a una cadena de oligonucleótido cd en varias ubicaciones, por ejemplo, extremo 5', extremo 3' o una ubicación en el medio (por ejemplo, en un azúcar, una base, un enlace internucleotídico, etc.). En determinadas modalidades, está conectado en un extremo 5'. En determinadas modalidades, está conectado en un extremo 3'. En determinadas modalidades, está conectado en un nucleótido en el medio.

[0837] Determinados restos químicos adicionales (por ejemplo, restos lipídicos, restos de direccionamiento, restos de carbohidrato), que incluyen, de modo no taxativo, Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086 y Mod094, y diversos enlazadores para conectar restos químicos adicionales a cadenas de oligonucleótidos cd, que incluyen, de modo no taxativo, L001, L003, L004, L008, L009 y L010 se describen en WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/022473, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO2019032612, WO 2019/055951, WO

2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784 y/o WO 2019/032612, los restos químicos adicionales y enlazadores de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia, y pueden utilizarse de acuerdo con la presente descripción. En determinadas modalidades, un resto químico adicional es digoxigenina o biotina o un derivado de esta.

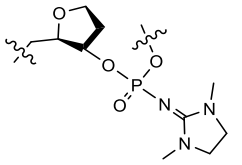
[0838] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd comprende un enlazador, por ejemplo, L001 L004, L008 y/o un resto químico adicional, por ejemplo, Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086 o Mod094. En determinadas modalidades, un enlazador, por ejemplo, L001, L003, L004, L008, L009, L110, etc. está unido a un Mod, por ejemplo, Mod012, Mod039, Mod062, Mod085, Mod086, Mod094, Mod152, Mod153, Mod154, Mod155, etc. L001: enlazador $-NH-(CH_2)_6-$ (también conocido como enlazador C6, enlazador C6 amina o enlazador C6 amino), conectado a Mod, si lo hay, a través de −NH−, y el extremo 5' o extremo 3' de la cadena de oligonucleótidos cd a través de un enlace fosfato (−O−P(O)(OH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como O o PO) o un enlace fosforotioato (−O−P(O)(SH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como * si el fosforotioato no está controlado quiralmente; o *S, S o *S*p, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *S*p, o *R, R o *Rp*, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *Rp*) como se indica en el sitio de conexión $-CH_2-$. Si no hay Mod presente, L001 está conectado a −H a −NH−;

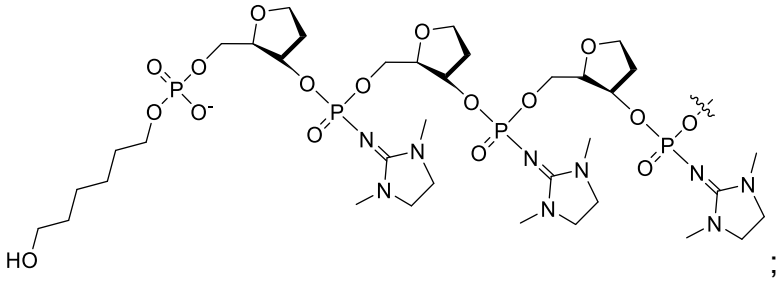
[0839] L003: enlazador  . En determinadas modalidades, está conectado a Mod, si lo hay (si no hay Mod, −H), a través de su grupo amino, y el extremo 5' o el extremo 3' de una cadena de oligonucleótidos, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *Rp*))); L004: enlazador que tiene la estructura de $-NH(CH_2)_4CH(CH_2OH)CH_2-$, en donde −NH− está conectado a Mod (a través de −C(O)−) o −H, y el sitio de conexión $-CH_2-$ está conectado a una cadena de oligonucleótidos (por ejemplo, en el extremo 3') a través de un enlace, por ejemplo, fosfodiéster (−O−P(O)(OH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como O o PO), fosforotioato (−O−P(O)(SH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como * si el fosforotioato no está controlado quiralmente; o *S, S o *S*p, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *S*p, o *R, R o *Rp*, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *Rp*), o fosforoditioato (−O−P(S)(SH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como enlace PS2 o : o D). Por ejemplo, un asterisco inmediatamente anterior a un L004 (por ejemplo, *L004) indica que el enlace es un enlace fosforotioato, y la ausencia de un asterisco inmediatamente anterior a L004 indica que el enlace es un enlace fosfodiéster. Por ejemplo, en un oligonucleótido que termina en ... mAL004, el enlazador L004 está conectado (a través del sitio $-CH_2-$) a través de un enlace fosfodiéster a la posición 3' del azúcar 3'-terminal

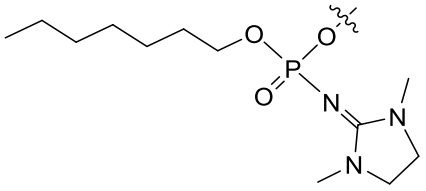
(que está modificado en 2’-OMe y conectado a la nucleobase A), y el enlazador L004 está conectado a través de −NH− a −H. De manera similar, en uno o más oligonucleótidos, el enlazador L004 está conectado (a través del sitio $-CH_2-$) a través del enlace fosfodiéster a la posición 3’ del azúcar terminal 3’, y el L004 está conectado a través de −NH− a, por ejemplo, Mod012, Mod085, Mod086, etc.; L008: enlazador que tiene la estructura de $-C(O)-(CH_2)_9-$, en donde −C(O)− está conectado a Mod (a través de −NH−) o −OH (si no se indica Mod), y el sitio de conexión $-CH_2-$ está conectado a una cadena de oligonucleótidos (por ejemplo, en el extremo 5’) a través de un enlace, por ejemplo, fosfodiéster (−O−P(O)(OH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como O o PO), fosforotioato (−O−P(O)(SH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como * si el fosforotioato no está controlado quiralmente; o *S, S o *S*p, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *S*p, o *R, R o *Rp*, si el fosforotioato está controlado quiralmente y tiene una configuración *Rp*), o fosforoditioato (−O−P(S)(SH)−O−, que puede existir como una forma de sal, y puede indicarse como PS2 o : o D) Vinculación. Por ejemplo, en un oligonucleótido de ejemplo que tiene la secuencia de 5’-L008mN * mN * mN * mN * N * N * N * mN * mN * mN * mN-3’, y que tiene una estereoquímica/enlace de OXXXXXXXXX XXXXXXXX, en donde N es una base, en donde O es un enlace internucleotídico de fosfato natural, y en donde X es un fosforotioato estereoaleatorio, L008 está conectado a −OH a través de − C(O)−, y el extremo 5’ de una cadena de oligonucleótido a través de un enlace de fosfato (indicado como "O" en "Estereoquímica/Enlace"); en otro oligonucleótido de ejemplo, que tiene la secuencia de 5’-Mod062L008mN * mN * mN * mN * N * N * N * N * N * N * N * N * N * mN * mN * mN * mN-3’, y que tiene un enlace de estereoquímica de OXXXXXXXXX XXXXXXXX, en donde N es una base, L008 está conectado a Mod062 a través de C(O), y el extremo 5’ de una cadena de oligonucleótido a través de un enlace de fosfato (indicado como "O" en "estereoquímica/Enlace");

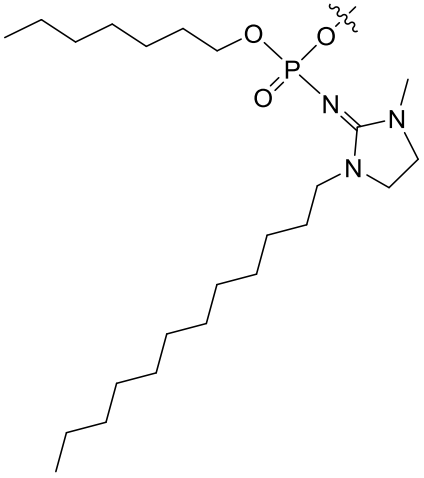
[0840] L009: $-CH_2CH_2CH_2-$. En determinadas modalidades, cuando L009 está presente en el extremo 5’ de un oligonucleótido sin un Mod, un extremo de L009 está conectado a −OH y el otro extremo está conectado a un carbono 5’ de la cadena de oligonucleótidos, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *Rp*))); L010: 

. En determinadas modalidades, cuando L010 está presente en el extremo 5’ de un oligonucleótido sin un Mod, el carbono 5’ de L010 está conectado a −OH y el carbono 3’ está conectado a un carbono 5’ de la cadena de oligonucleótidos, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *Rp*))); Mod012 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como L001, L004, L008, *etc.*):

[0841] L010 se utiliza con n001R para formar L010n001R, que tiene la estructura de  y en donde la configuración de fósforo de enlace es *R*p. En algunas modalidades, se pueden utilizar múltiples L010n001R. Por ejemplo, L023L010n001RL010n001RL010n001R, que tiene la siguiente estructura (que está unida al carbono 5' en el extremo 5' de la cadena de oligonucleótidos, y cada fósforo de enlace es independientemente *R*p):

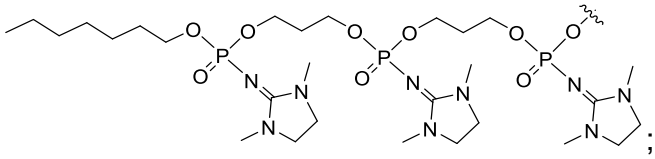
[0842]  ;

[0843] L023 se utiliza con n001 para formar L023n001, que tiene la estructura de  ;

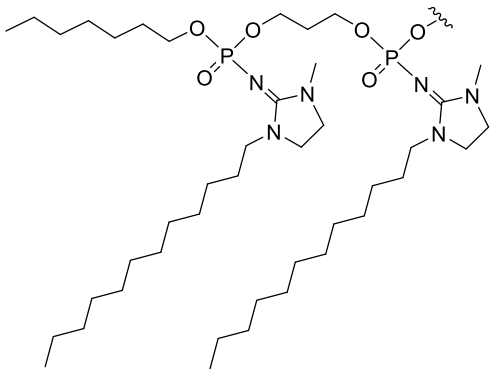
[0844] L023 se utiliza con n009 para formar L023n009, como en WV-42644 que tiene la estructura de  ;

[0845]

[0846] En algunas modalidades, se puede utilizar L023n001L009n001L009n001. Por ejemplo, L023n001L009n001L009n001 como en WV-42643

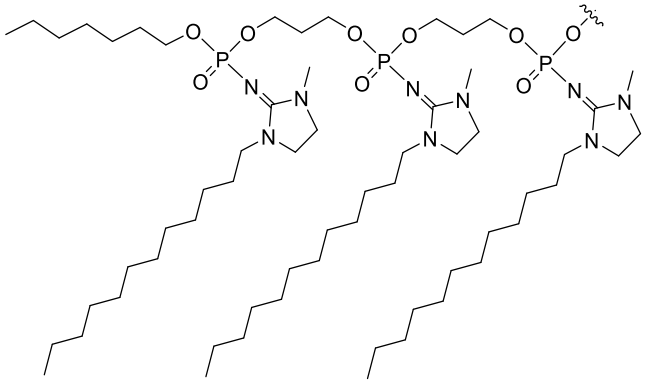
[0847]  ;

[0848] En algunas modalidades, se puede utilizar L023n009L009n009. Por ejemplo, como en WV-42646



[0849] ;

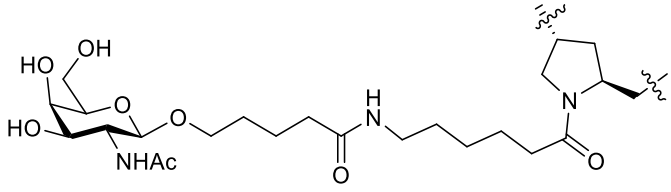
[0850] En algunas modalidades, se puede utilizar L023n009L009n009L009n009. Por ejemplo, como en WV-42648



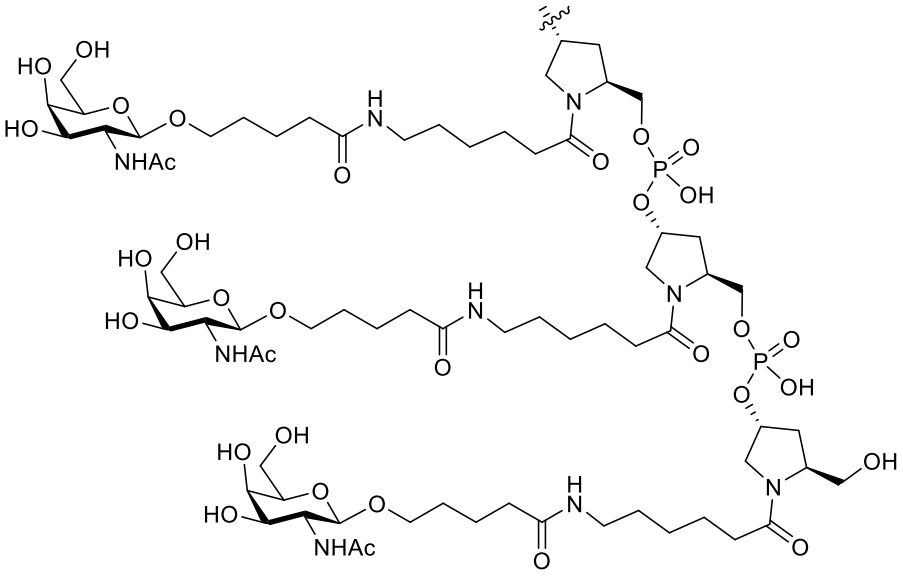
[0851] ;

[0852]

[0853] En algunas modalidades, se puede utilizar L025; como en WV-41390,



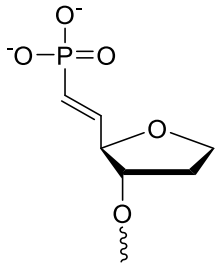
[0854] ; en donde el sitio de conexión $-CH_2-$ se utiliza como un sitio de conexión C5 de un azúcar (por ejemplo, un azúcar de ADN) y está conectado a otra unidad (por ejemplo, 3' de un azúcar), y el sitio de conexión en el anillo se utiliza como un sitio de conexión C3 y está conectado a otra unidad (por ejemplo, un carbono 5' de un carbono), cada uno de los cuales es independientemente, por ejemplo, a través de un enlace (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p))). Cuando L025 está en el extremo a 5' sin ninguna modificación, su sitio de conexión $-CH_2-$ está unido a −OH. Por ejemplo, L025L025L025− en varios oligonucleótidos tiene la estructura de



(puede existir como varias formas de sal) y está conectado al carbono 5' de una cadena de oligonucleótidos a través de un enlace como se indica (por ejemplo, un enlace fosfato (O o PO) o un enlace fosforotioato (puede no estar controlado quiralmente o controlado quiralmente (*S*p o *R*p)));

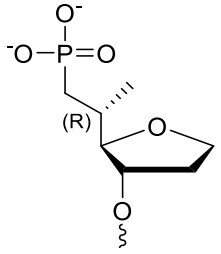
[0855]

[0856] En algunas modalidades, se puede utilizar L026; como en WV-44444,



[0857] ;

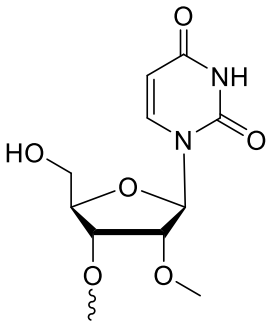
[0858] En algunas modalidades, se puede utilizar L027; como en WV-44445,



[0859] ;

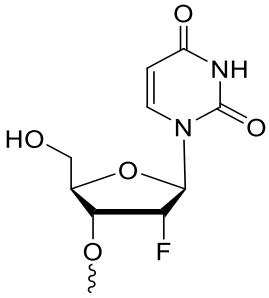
[0860]

[0861] En algunas modalidades, se puede utilizar mU; como en WV-42079,



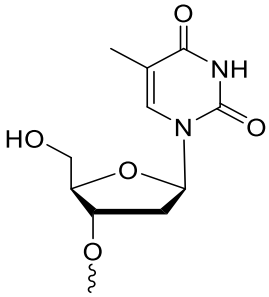
[0862] ;

[0863] En algunas modalidades, se puede utilizar fU; como en WV-44433,



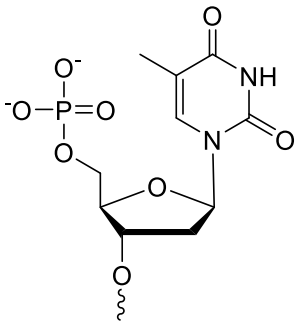
[0864] ;

[0865] En algunas modalidades, se puede utilizar dT; como en WV-44434,



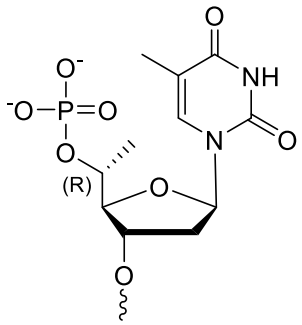
[0866] ;

[0867] En algunas modalidades, se puede utilizar POdT o PO4-dT; como en WV-44435,



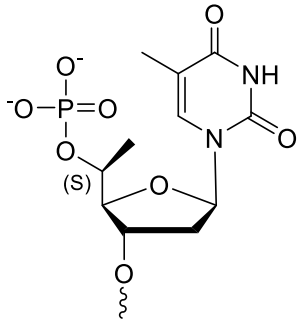
[0868] ;

[0869] En algunas modalidades, se puede utilizar PO5MRdT; como en WV-44436,



[0870] ;

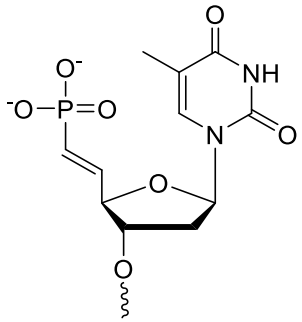
[0871] En algunas modalidades, se puede utilizar PO5MSdT; como en WV-44437,



[0872] ;

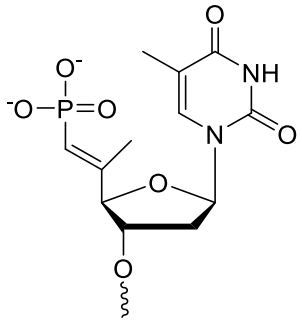
[0873]

[0874] En algunas modalidades, se puede utilizar VPdT; como en WV-44438,



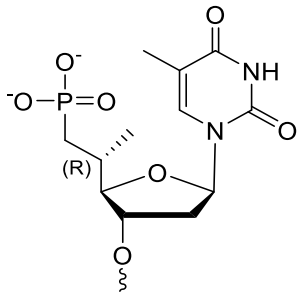
[0875] ;

[0876] En algunas modalidades, se puede utilizar 5mvpdT; como en WV-44439,



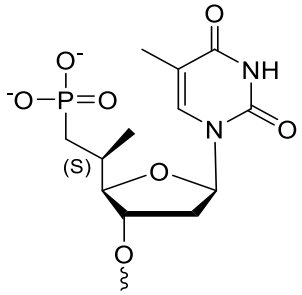
[0877] ;

[0878] En algunas modalidades, se puede utilizar 5mrpdT; como en WV-44440,



[0879] ;

[0880] En algunas modalidades, se puede utilizar 5mspdT o p[Rm5d5m]T; como en WV-44441,

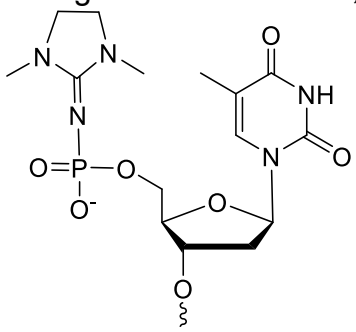


[0881] ;

[0882]

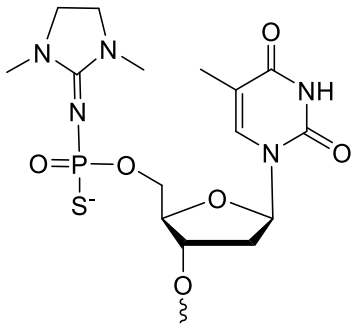
[0883]

[0884] En algunas modalidades, se puede utilizar PNdT; como en WV-44442,



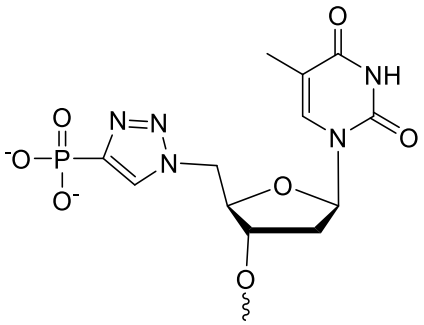
[0885] ;

[0886] En algunas modalidades, se puede utilizar SPNdT; como en WV-44443,



[0887] ;

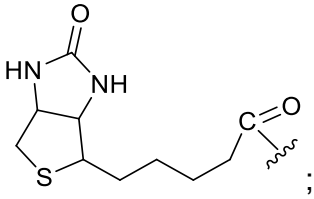
[0888] En algunas modalidades, se puede utilizar 5ptzdT; como en WV-44446,



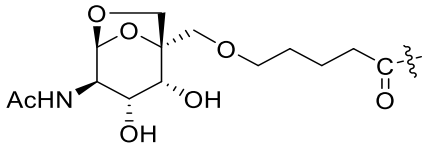
[0889] ;

[0890]

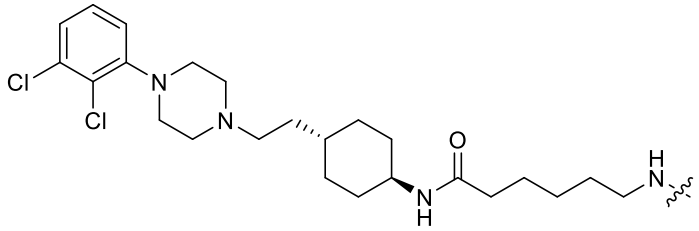
[0891]



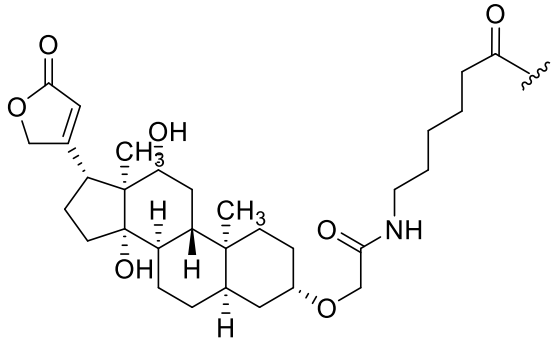
[0892] ; Mod039 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como L001, L003, L004, L008, L009, L110, *etc.*):



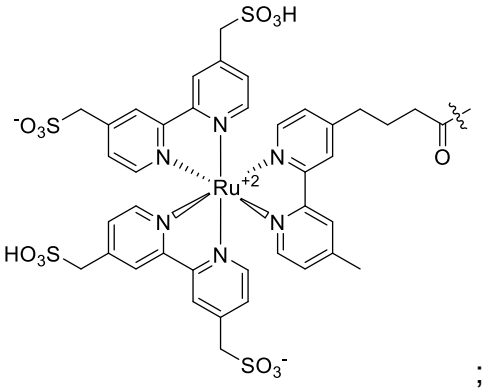
[0893] ; Mod062 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como L001, L003, L004, L008, L009, L110, *etc.*):



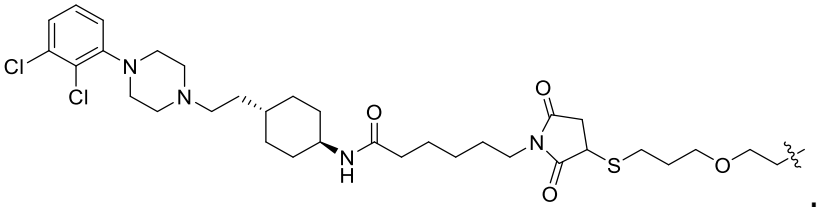
[0894] ; Mod085 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como L001, L003, L004, L008, L009, L110, *etc.*):



[0895] ; Mod086 (en determinadas modalidades, −C(O)− se conecta a −NH− de un enlazador tal como L001, L003, L004, L008, L009, L110, *etc.*):



[0896] ; Mod094 (en determinadas modalidades, se conecta a un enlace internucleotídico, o al extremo 5' o extremo 3' de un oligonucleótido a través de un enlace, por ejemplo, un enlace fosfato, un enlace fosforotioato (que opcionalmente se controla quiralmente), *etc.* Por ejemplo, en un oligonucleótido de ejemplo que tiene la secuencia de 5'-mN * mN * mN * mN * N * N * N * N * N * N * N * N * N * N * mN * mN * mN * mNMod094-3', y que tiene una estereoquímica/enlace de XXXXX XXXXX XXXXX XXO, en donde N es una base, Mod094 está conectado al extremo 3' de la cadena de oligonucleótido (carbono 3' del azúcar del extremo 3') a través de un grupo fosfato (que no se muestra a continuación y que puede existir como una forma de sal; y que se indica como "O" en "Estereoquímica/Enlace" (...XXXX**O**))):



[0897] .

[0898]

[0899] En determinadas modalidades, un resto químico adicional es uno descrito en WO 2012/030683. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs proporcionado comprende una estructura química (por ejemplo, un enlazador, lípido, grupo solubilizante y/o ligando de direccionamiento) descrita en WO 2012/030683.

[0900] En determinadas modalidades, un oligonucleótido cd proporcionado comprende un resto químico adicional y/o una modificación (por ejemplo, de nucleobase, azúcar, enlace internucleotídico, etc.) descrito en: Patentes estadounidenses núms. 5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 5,258,506; 5,591,584; 4,958,013; 5,082,830; 5,118,802; 5,138,045; 6,783,931; 5,254,469; 5,414,077; 5,486,603; 5,112,963; 5,599,928; 6,900,297; 5,214,136; 5,109,124; 5,512,439; 4,667,025; 5,525,465; 5,514,785; 5,565,552; 5,541,313; 5,545,730; 4,835,263; 4,876,335; 5,578,717; 5,580,731; 5,451,463; 5,510,475; 4,904,582; 5,082,830; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,828,979; 5,595,726; 5,214,136; 5,245,022; 5,317,098; 5,371,241; 5,391,723; 4,948,882; 5,218,105; 5,112,963; 5,567,810; 5,574,142; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 5,585,481; 5,292,873; 5,552,538; 5,512,667; 5,597,696; 5,599,923; 7,037,646; 5,587,371; 5,416,203; 5,262,536; 5,272,250; o 8,106,022.

[0901] En determinadas modalidades, un resto químico adicional, por ejemplo, un Mod, está conectado a través de un enlazador. Varios enlazadores están disponibles en la técnica y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, aquellos utilizados para la conjugación de diversos restos con proteínas (por ejemplo, con anticuerpos para formar conjugados de anticuerpo-fármaco), ácidos nucleicos, etc. Determinados enlazadores útiles se describen en US 9982257, US 20170037399, US 20180216108, US 20180216107, US 9598458, WO 2017/062862, WO 2018/067973, WO 2017/160741, WO 2017/192679, WO 2017/210647, WO 2018/098264, WO 2018/223056, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, y/o WO 2019/032612, los restos enlazadores de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia. En determinadas modalidades, un enlazador es, como ejemplos no taxativos, L001, L004, L009 o L010. En determinadas modalidades, un oligonucleótido comprende un enlazador, pero no un resto químico adicional distinto del enlazador. En determinadas modalidades, un oligonucleótido cs comprende un enlazador, pero no un resto químico adicional distinto del enlazador, donde el enlazador es L001, L004, L009 o L010.

[0902] Como se demuestra en la presente, las tecnologías proporcionadas pueden proporcionar altos niveles de actividades y/o propiedades deseadas, en determinadas modalidades, sin utilizar elementos estructurales particulares (por ejemplo, modificaciones, configuraciones y/o patrones de enlace, etc.) que se informa que son deseados y/o necesarios (por ejemplo, los informados en WO 2019/219581), aunque determinados elementos estructurales se pueden incorporar en oligonucleótidos cd en combinación con diversos otros elementos estructurales de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, en determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd de la presente descripción tienen menos nucleósidos 3’ con respecto a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana), contienen uno o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato en una o más posiciones donde, según se informa, no se favoreció o no se permitió un enlace internucleotídico de fosforotioato, contienen uno o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato de Sp en una o más posiciones donde, según se informa, no se favoreció o no se permitió un enlace internucleotídico de fosforotioato de Sp, contienen uno o más enlaces internucleotídicos de fosforotioato de Rp en una o más posiciones donde, según se informa, no se favoreció o no se permitió un enlace internucleotídico de fosforotioato de Rp, y/o contienen diferentes modificaciones (por ejemplo, modificaciones de enlaces internucleotídicos, modificaciones de azúcar, etc.) y/o estereoquímica en una o más ubicaciones en comparación con las que, según se informa, son favorables o necesarias para determinadas propiedades y/o actividades de oligonucleótidos (por ejemplo, presencia de 2’-MOE, ausencia de enlaces fosforotioato en determinadas posiciones, ausencia de enlaces fosforotioato *S*p en determinadas posiciones, y/o ausencia de enlaces fosforotioato *R*p en determinadas posiciones fueron, según se informa, favorables o necesarios para determinadas propiedades y/o actividades de oligonucleótidos; como se demuestra en la presente, las tecnologías proporcionadas pueden proporcionar propiedades deseadas y/o actividades altas

sin utilizar 2’-MOE, sin evitar enlaces fosforotioato en una o más de dichas posiciones determinadas, sin evitar enlaces fosforotioato *S*p en una o más de dichas posiciones determinadas, y/o sin evitar enlaces fosforotioato *R*p en una o más de dichas posiciones determinadas). De manera adicional o alternativa, los oligonucleótidos cd proporcionados incorporan elementos estructurales que no se reconocieron previamente, como la utilización de determinadas modificaciones (por ejemplo, modificaciones de bases, modificaciones de azúcares (por ejemplo, 2’-F), modificaciones de enlaces (por ejemplo, enlaces internucleotídicos con carga no negativa), restos adicionales, etc.) y niveles, patrones y combinaciones de estos.

[0903] Por ejemplo, en determinadas modalidades, como se describe en la presente, los oligonucleótidos proporcionados contienen no más de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleósidos 3’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana).

[0904] De manera alternativa o adicional, como se describe en la presente (por ejemplo, se ilustra en determinados Ejemplos), para los elementos estructurales 3’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana), en determinadas modalidades, aproximadamente 50%-100% (por ejemplo, aproximadamente o al menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%) de enlaces internucleotídicos 3’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) son cada uno independientemente un enlace internucleotídico modificado, que opcionalmente se controla quiralmente. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 3’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, dicho enlace internucleotídico no es un enlace fosfato natural. En determinadas modalidades, no más de 1 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, no más de 2 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, no más de 3 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico modificado es independientemente un fosforotioato o un enlace internucleotídico con carga no negativa (por ejemplo, n001). En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato se controla quiralmente. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 3’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana son enlaces internucleotídicos de *R*p fosforotioato.

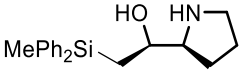
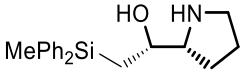
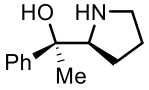
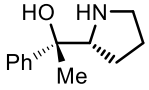
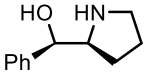
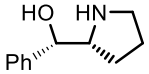
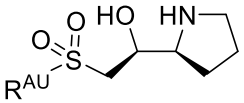
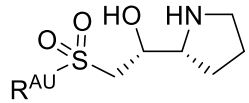
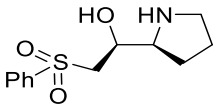
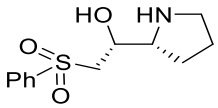
[0905] De manera alternativa o adicional, como se describe en la presente (por ejemplo, se ilustra en determinados Ejemplos), en determinadas modalidades, aproximadamente 50%-100% (por ejemplo, aproximadamente o al menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) de enlaces internucleotídicos 5’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) son cada uno independientemente un enlace internucleotídico modificado, que opcionalmente se controla quiralmente. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 5’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) no son enlaces internucleotídicos modificados. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 5’ a un nucleósido opuesto a un nucleósido

diana (por ejemplo, una adenosina diana) no son enlaces internucleotídicos de fosforotioato. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) no son enlaces internucleotídicos de *S*p fosforotioato. En determinadas modalidades, no más de 1, 2 o 3 enlaces internucleotídicos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, dicho enlace internucleotídico no es un enlace fosfato natural. En determinadas modalidades, no más de 1 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, no más de 2 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, no más de 3 de dichos enlaces internucleotídicos son enlaces fosfato naturales. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico modificado es independientemente un fosforotioato o un enlace internucleotídico con carga no negativa (por ejemplo, n001). En determinadas modalidades, no hay 2, 3 o 4 enlaces internucleotídicos consecutivos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana, cada uno de los cuales no es un enlace internucleotídico de fosforotioato. En determinadas modalidades, no hay 2, 3 o 4 enlaces internucleotídicos consecutivos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana, cada uno de los cuales se controla quiralmente y no es un enlace internucleotídico de *S*p fosforotioato. En determinadas modalidades, no más de 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces internucleotídicos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) son enlaces internucleotídicos de *R*p fosforotioato. En determinadas modalidades, al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, o 32, o aproximadamente 50%-100% (por ejemplo, aproximadamente o al menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%) de enlaces internucleotídicos 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) están cada uno independientemente controlados quiralmente y un enlace internucleotídico *S*p. En determinadas modalidades, al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, o 32, o aproximadamente 50%-100% (por ejemplo, aproximadamente o al menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%) de enlaces internucleotídicos de fosforotioato 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) se controlan quiralmente de forma independiente y son *S*p. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) se controla quiralmente. En determinadas modalidades, cada enlace internucleotídico de fosforotioato 5' a un nucleósido opuesto a un nucleósido diana (por ejemplo, una adenosina diana) es *S*p.

Producción de oligonucleótidos y composiciones

[0906] Se pueden utilizar diversos métodos para la producción de oligonucleótidos y composiciones y se pueden utilizar de acuerdo con la presente

descripción. Por ejemplo, se puede utilizar la química de fosforamidita tradicional para preparar oligonucleótidos y composiciones estereoaleatorias, y se pueden utilizar determinados reactivos y tecnologías controladas quiralmente para preparar composiciones de oligonucleótidos controladas quiralmente, por ejemplo, como se describe en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252, los reactivos y métodos de cada uno de los cuales se incorporan a la presente mediante referencia.

[0907] En algunas modalidades, la preparación controlada/estereoselectiva quiralmente de oligonucleótidos y composiciones de estos comprende la utilización de un auxiliar quiral, por ejemplo, como parte de fosforamiditas monoméricas. Los ejemplos de dichos reactivos auxiliares quirales y fosforamiditas se describen en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612 y/o WO 2020/191252, los reactivos auxiliares quirales y fosforamiditas de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia. En algunas modalidades, un auxiliar quiral es  o  (auxiliares quirales de DPSE). En algunas modalidades, un auxiliar quiral es  o  . En algunas modalidades, un auxiliar quiral es  o  . En algunas modalidades, un auxiliar quiral comprende $-SO_2R^{AU}$, en donde R^{AU} es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-20}, heteroalifático C_{1-20} que tiene 1-10 heteroátomos, arilo C_{6-20}, arilalifático C_{6-20}, arilheteroalifático C_{6-20} que tiene 1-10 heteroátomos, heteroarilo de 5-20 miembros que tiene 1-10 heteroátomos y heterociclilo de 3-20 miembros que tiene 1-10 heteroátomos. En algunas modalidades, un auxiliar quiral es  o  . En algunas modalidades, R^{AU} es arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{AU} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{AU} es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un auxiliar quiral es  o  (auxiliares quirales de PSM). En algunas

modalidades, la utilización de dichos auxiliares quirales, por ejemplo, preparación, fosforamiditas que comprenden dichos auxiliares quirales, oligonucleótidos intermedios que comprenden dichos auxiliares (cuyos auxiliares están típicamente unidos a fósforo de enlace a través de −O − de − OH y − NH− están opcionalmente protegidos, por ejemplo, por −C(O)R), protección, eliminación, etc., se describe en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252 se incorpora a la presente mediante referencia.

[0908] En algunas modalidades, las tecnologías de preparación controladas quiralmente, que incluyen ciclos, reactivos y condiciones de síntesis de oligonucleótidos se describen en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252, los métodos, ciclos, reactivos y condiciones de síntesis de oligonucleótidos de cada uno de los cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia.

[0909] Una vez sintetizados, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE y las composiciones generalmente se purifican adicionalmente. Las tecnologías de purificación adecuadas son ampliamente conocidas y practicadas por los expertos en la técnica, incluidas, entre otras, las descritas en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252, las tecnologías de purificación de cada una de las cuales se incorporan independientemente a la presente mediante referencia.

[0910] En algunas modalidades, un ciclo comprende o consiste en acoplamiento, tapado, modificación y desbloqueo. En algunas modalidades, un ciclo comprende o consiste en acoplamiento, tapado, modificación, tapado y desbloqueo. Estas etapas se realizan típicamente en el orden en que se enumeran, pero en algunas modalidades, como aprecian los expertos en la técnica, el orden de ciertas etapas, por ejemplo, limitación y modificación, puede alterarse. Si se desea, se pueden repetir una o más etapas para mejorar la conversión, el rendimiento y/o la pureza como los expertos en la técnica a menudo realizan en síntesis. Por ejemplo, en algunas modalidades, el acoplamiento puede repetirse; en algunas modalidades, la modificación (por ejemplo, oxidación para instalar =O, sulfuración para instalar =S, etc.) puede repetirse; en algunas modalidades, el acoplamiento se repite después de la modificación que puede convertir un enlace

P(III) en un enlace P(V) que puede ser más estable en determinadas circunstancias, y el acoplamiento va seguido rutinariamente de la modificación para convertir los enlaces P(III) recién formados en enlaces P(V). En algunas modalidades, cuando se repiten las etapas, se pueden emplear diferentes condiciones (por ejemplo, concentración, temperatura, reactivo, tiempo, etc.).

[0911] En algunas modalidades, los oligonucleótidos están unidos a un soporte sólido. En algunas modalidades, un soporte sólido es un soporte para la síntesis de oligonucleótidos. En algunas modalidades, un soporte sólido comprende vidrio. En algunas modalidades, un soporte sólido es CPG (vidrio de poro controlado). En algunas modalidades, un soporte sólido es un polímero. En algunas modalidades, un soporte sólido es poliestireno. En algunas modalidades, el soporte sólido es poliestireno altamente reticulado (HCP). En algunas modalidades, el soporte sólido es un soporte híbrido de vidrio de poro controlado (CPG) y poliestireno altamente reticulado (HCP). En algunas modalidades, un soporte sólido es una espuma metálica. En algunas modalidades, un soporte sólido es una resina. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se escinden de un soporte sólido.

[0912] Las tecnologías para formular oligonucleótidos proporcionados y/o preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para su administración a sujetos a través de diversas vías, están fácilmente disponibles en la técnica y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, las descritas en US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252.

Metabolitos y versiones acortadas de oligonucleótidos

[0913] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE corresponde a un metabolito producido por escisión (por ejemplo, escisión enzimática por una nucleasa) de un oligonucleótido más largo, por ejemplo, un oligonucleótido cd más largo que se dirige a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que corresponde a una porción o fragmento de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE descrito en la presente.

[0914] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que corresponde a un metabolito de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE descrito en la presente. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o más bases más corto que un oligonucleótido descrito en la presente. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o más bases más corta que la de un oligonucleótido descrito en la presente.

[0915] En algunas modalidades, un metabolito se designa como 3’-N-# o 5’-N-#, en donde el # indica la cantidad de bases eliminadas, y el 3’ o 5’ indica qué

extremo de la molécula de la que se eliminaron las bases. Por ejemplo, 3'-N-1 indica un fragmento o metabolito donde se eliminó 1 base del extremo 3'.

[0916] En algunas modalidades, la presente descripción quizás a un oligonucleótido que corresponde a un fragmento o metabolito de un oligonucleótido descrito en la presente, en donde el fragmento o metabolito se puede describir como correspondiente a 3'-N-1, 3'-N-2, 3'-N-3, 3'-N-4, 3'-N-5, 3'-N-6, 3'-N-7, 3'-N-8, 3'-N-9, 3'-N-10, 3'-N-11, 3'-N-12, 5'-N-1, 5'-N-2, 5'-N-3, 5'-N-4, 5'-N-5, 5'-N-6, 5'-N-7, 5'-N-8, 5'-N-9, 5'-N-10, 5'-N-11 o 5'-N-12 de un oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0917] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que corresponde a un metabolito de un oligonucleótido, en donde el metabolito se trunca en el extremo 5' y/o 3' con respecto al oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un que corresponde a un metabolito de un oligonucleótido, en donde el metabolito se trunca en el extremo 5' y 3' con respecto al oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o más bases totales más corto en el extremo 5' y/o 3' que un oligonucleótido descrito en la presente. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que tiene una secuencia de bases que es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o más bases totales más cortas en el extremo 5' y/o 3' que la de un oligonucleótido descrito en la presente, en donde cada T se puede reemplazar independientemente con U y viceversa.

[0918] En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que es un producto de una escisión de un oligonucleótido descrito en la presente escindido en un enlace fosfato natural. En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un oligonucleótido que es un producto de una escisión de un oligonucleótido descrito en la presente escindido en un enlace internucleotídico de *R*p fosforotioato.

[0919] Se pueden utilizar diversas tecnologías para identificar, caracterizar y/o evaluar metabolitos y/u oligonucleótidos cd acortados que se dirigen a INHBE de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, los descritos en US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0249173, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2019/032607, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, y/o WO 2020/191252.

Caracterización y evaluación

[0920] En algunas modalidades, las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE y composiciones de estos se pueden caracterizar y/o evaluar utilizando diversas tecnologías disponibles para los expertos en la técnica, por ejemplo, ensayos bioquímicos (por ejemplo, ensayos de RNasa H), ensayos basados en células, modelos animales, ensayos clínicos, etc.

[0921] En algunas modalidades, un método para identificar y/o caracterizar una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, comprende las etapas de:

[0922] proporcionar al menos una composición que comprende una pluralidad de oligonucleótidos; y

[0923] evaluar la administración en relación con una composición de referencia.

[0924] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para identificar y/o caracterizar una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, comprende las etapas de:

[0925] proporcionar al menos una composición que comprende una pluralidad de oligonucleótidos; y

[0926] evaluar la captación celular con respecto a una composición de referencia.

[0927] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para identificar y/o caracterizar una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, comprende las etapas de:

[0928] proporcionar al menos una composición que comprende una pluralidad de oligonucleótidos; y

[0929] evaluar la reducción de transcritos de un gen diana y/o un producto codificado por este en relación con una composición de referencia.

[0930] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para identificar y/o caracterizar una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, comprende las etapas de:

[0931] proporcionar al menos una composición que comprende una pluralidad de oligonucleótidos; y

[0932] evaluar la reducción de los niveles de tau, su agregación y/o propagación en relación con una composición de referencia.

[0933] n algunas modalidades, las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos, por ejemplo, oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE y composiciones de estos se comparan con oligonucleótidos de referencia y composiciones de estos, respectivamente.

[0934] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es una composición de oligonucleótidos estereoaleatorios. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es una composición estereoaleatoria de oligonucleótidos de los cuales todos los enlaces internucleotídicos son fosforotioato. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es una composición de oligonucleótidos de ADN con todos los enlaces fosfato. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es idéntica a una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente proporcionada, excepto que no se controla quiralmente. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es idéntica a una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente

proporcionada, excepto que tiene un patrón diferente de estereoquímica. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es similar a una composición de oligonucleótidos proporcionada, excepto que tiene una modificación diferente de uno o más azúcares, bases y/o enlaces internucleotídicos, o patrón de modificaciones. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos es estereoaleatoria y una composición de oligonucleótidos de referencia también es estereoaleatoria, pero difieren con respecto a las modificaciones de azúcar y/o bases o patrones de estas.

[0935] En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia base y las mismas modificaciones químicas. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia base y el mismo patrón de modificaciones químicas. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición no controlada quiralmente (o estereoaleatoria) de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia base y modificaciones químicas. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición no controlada quiralmente (o estereoaleatoria) de oligonucleótidos de la misma constitución, pero es idéntica a una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente proporcionada.

[0936] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es de oligonucleótidos que tienen una secuencia base diferente. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos de referencia es de oligonucleótidos que no se dirigen a INHBE (por ejemplo, como control negativo para ciertos ensayos).

[0937] En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia base pero diferentes modificaciones químicas, que incluyen, de modo no taxativo, las modificaciones químicas descritas en la presente. En algunas modalidades, una composición de referencia es una composición de oligonucleótidos que tienen la misma secuencia base pero diferentes patrones de enlaces internucleotídicos y/o estereoquímica de enlaces internucleotídicos y/o modificaciones químicas.

[0938] Se conocen varios métodos en la técnica para la detección de productos génicos, cuya expresión, nivel y/o actividad se pueden alterar después de la introducción o administración de un oligonucleótido proporcionado. Por ejemplo, los transcritos y su inactivación se pueden detectar y cuantificar con qPCR, y los niveles de proteína se pueden determinar mediante transferencia Western.

[0939] En algunas modalidades, la evaluación de la eficacia de los oligonucleótidos se puede realizar en ensayos bioquímicos o in vitro en células. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE se pueden introducir en las células a través de varios métodos disponibles para los expertos en la técnica, por ejemplo, administración gimnótica, transfección, lipofección, etc.

[0940] En algunas modalidades, la eficacia de un supuesto oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se puede evaluar in vitro.

[0941] En algunas modalidades, la eficacia de un supuesto oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se puede evaluar in vitro utilizando cualquier método

conocido para evaluar la expresión, nivel y/o actividad de un gen de INHBE o producto génico de este.

[0942] En algunas modalidades, se puede evaluar la seguridad y/o eficacia de un modelo animal al que se le administra un oligonucleótido cd dirigido a INHBE.

[0943] En algunas modalidades, se pueden evaluar los efectos de la administración de un oligonucleótido a un animal, que incluyen cualquier efecto sobre el comportamiento, la inflamación y la toxicidad. En algunas modalidades, después de la dosificación, se puede observar a los animales para detectar signos de toxicidad que incluyen problemas de aseo, falta de consumo de alimentos y cualquier otro signo de letargo.

[0944] En algunas modalidades, después de la administración de un oligonucleótido cs que se dirige a INHBE a un animal, el animal se puede sacrificar y se puede realizar el análisis de tejidos o células para determinar los cambios en INHBE, u otros cambios bioquímicos u otros cambios. En algunas modalidades, después de la necropsia, se pueden recolectar, fijar y procesar el hígado, el corazón, el pulmón, el riñón y el bazo para la evaluación histopatológica (examen microscópico de luz estándar de portaobjetos de tejido teñidos con hematoxilina y eosina).

[0945] En algunas modalidades, después de la administración de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE a un animal, se pueden monitorear o evaluar los cambios de comportamiento. En algunas modalidades, dicha evaluación se puede realizar usando una técnica descrita en la literatura científica.

[0946] Varios efectos de las pruebas en animales descritos en la presente también se pueden monitorear en sujetos humanos o pacientes después de la administración de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE.

[0947] Además, la eficacia de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE en un sujeto humano se puede medir evaluando, después de la administración del oligonucleótido, cualquiera de los diversos parámetros conocidos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, una reducción en un síntoma de ****.

[0948] En algunas modalidades, después del tratamiento humano con un oligonucleótido, o poner en contacto una célula o tejido in vitro con un oligonucleótido, se recolectan células y/o tejidos para su análisis.

[0949] En algunas modalidades, en varias células y/o tejidos, los niveles de ácido nucleico diana se pueden cuantificar mediante métodos disponibles en la técnica, muchos de los cuales se pueden lograr con kits y materiales disponibles comercialmente. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, análisis de transferencia Northern, reacción en cadena de la polimerasa competitiva (PCR), PCR cuantitativa en tiempo real, etc. El análisis de ARN se puede realizar en ARN celular total o ARNm poli(A)+. Las sondas y los cebadores están diseñados para hibridarse con un ácido nucleico a detectar. Los métodos para diseñar sondas y cebadores de PCR en tiempo real son bien conocidos y ampliamente practicados en la técnica. Por ejemplo, para detectar y cuantificar el ARN de INHBE, un método de ejemplo comprende el aislamiento del ARN total (por ejemplo, que incluye ARNm) de una célula o animal tratado con un oligonucleótido o una composición y someter el ARN a transcripción inversa y/o PCR cuantitativa en tiempo real, por ejemplo, como se describe en la presente, o en: Moon et ál. 2012 Cell Metab. 15: 240-246.

[0950] En algunas modalidades, los niveles de proteína se pueden evaluar o cuantificar en varios métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), análisis de transferencia Western (inmunotransferencia), inmunocitoquímica, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), inmunohistoquímica, inmunoprecipitación, ensayos de actividad de proteínas (por ejemplo, ensayos de actividad de caspasa) y ensayos cuantitativos de proteínas. Los anticuerpos útiles para la detección de proteínas de ratón, rata, mono y humanas están disponibles comercialmente o se pueden generar si es necesario. Por ejemplo, se han informado varios anticuerpos INHBE.

[0951] Varias tecnologías están disponibles y/o son conocidas en la técnica para detectar niveles de oligonucleótidos u otros ácidos nucleicos. Dichas tecnologías son útiles para detectar oligonucleótidos cs que se dirigen a INHBE cuando se administran para evaluar, por ejemplo, la administración, la absorción celular, la estabilidad, la distribución, etc.

[0952] En algunas modalidades, los criterios de selección se utilizan para evaluar los datos resultantes de varios ensayos y para seleccionar oligonucleótidos particularmente deseables, por ejemplo, oligonucleótidos cd deseables que se dirigen a INHBE, con ciertas propiedades y actividades. En algunas modalidades, los criterios de selección incluyen una IC_{50} de menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM o menos de aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 50% de estabilidad [al menos 50% de un oligonucleótido aún permanece y/o es detectable] en el Día 1. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 50% de estabilidad en el Día 2. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 50% de estabilidad en el Día 3. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 50% de estabilidad en el Día 4. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 50% de estabilidad en el Día 5. En algunas modalidades, los criterios de selección para un ensayo de estabilidad incluyen al menos 80% [al menos 80% del oligonucleótido restante] en el Día 5.

[0953] En algunas modalidades, la eficacia de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se evalúa directa o indirectamente al monitorear, medir o detectar un cambio en una afección, trastorno o enfermedad o una vía biológica asociada con INHBE.

[0954] En algunas modalidades, la eficacia de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se evalúa directa o indirectamente al monitorear, medir o detectar un cambio en una respuesta que se verá afectada por la inactivación de INHBE.

[0955] En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) puede analizarse mediante un análisis de secuencia para determinar qué otros genes [por ejemplo, genes que no son un gen diana (por ejemplo, INHBE)] tienen una secuencia que es complementaria a la secuencia base del oligonucleótido proporcionado (por ejemplo, el oligonucleótido cd que se dirige a INHBE) o que tienen 0, 1, 2 o más emparejamientos erróneos de la secuencia base del oligonucleótido proporcionado (por ejemplo, el oligonucleótido cd que se dirige a INHBE). La inactivación, si la

hay, por el oligonucleótido de estos posibles fuera de diana se puede determinar para evaluar los posibles efectos fuera de diana de un oligonucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE). En algunas modalidades, un efecto fuera de diana también se denomina efecto no deseado y/o relacionado con la hibridación con una secuencia o gen espectador (no diana).

[0956] Los oligonucleótidos que se han evaluado y analizado para determinar su eficacia en la anulación de INHBE tienen varios usos, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE o un síntoma de la misma.

[0957] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE que se ha evaluado y analizado por su capacidad para proporcionar un efecto biológico particular (por ejemplo, reducción del nivel, expresión y/o actividad de un gen diana de INHBE o un producto génico de este) se puede utilizar para tratar, mejorar y/o prevenir una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE.

Tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE

[0958] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE, que se dirige a INHBE y dirige la atenuación específica de la diana de INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para prevenir y/o tratar afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE utilizando oligonucleótidos cd proporcionados dirigidos a INHBE y composiciones de estos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos y composiciones de estos para su uso como medicamentos, por ejemplo, para afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos y composiciones de estos para su uso en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos y composiciones de estos para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades asociadas a INHBE.

[0959] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o mejorar uno o más síntomas asociados con una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para reducir la susceptibilidad a una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende: administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para prevenir o retrasar el inicio de una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende: administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar y/o mejorar

uno o más síntomas asociados con una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende: administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una partícula de ácido nucleico-lípido que comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para reducir la susceptibilidad a una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende: administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una partícula de ácido nucleico-lípido que comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para prevenir o retrasar el inicio de una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE en un mamífero que lo necesite, el método comprende: administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una partícula de ácido nucleico-lípido que comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE. En algunas modalidades, un mamífero es un ser humano. En algunas modalidades, un mamífero es susceptible, padece y/o padece una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad asociada a INHBE incluye, entre otros, trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión.

[0960] En algunas modalidades, los oligonucleótidos y composiciones proporcionados son útiles para prevenir y/o tratar síndromes metabólicos tales como enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2 y tipo 1, enfermedades renales y obesidad, etc. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para prevenir y/o tratar trastornos metabólicos, por ejemplo, síndrome metabólico y enfermedades relacionadas, por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión, que comprenden administrar a un sujeto susceptible o que padece de este una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE o una composición como se describe en la presente.

[0961] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados dirigidos a INHBE y las composiciones se pueden utilizar opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos cd proporcionados y las composiciones de estos se utilizan en combinación con uno o más de los siguientes:

Administración de oligonucleótidos y composiciones

[0962] Se pueden utilizar muchos métodos de administración, régimen, etc. de acuerdo con la presente descripción para administrar los oligonucleótidos cd proporcionados y las composiciones de estos (típicamente composiciones farmacéuticas con fines terapéuticos), incluidas diversas tecnologías conocidas en la técnica.

[0963] En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos, por ejemplo, una composición de INHBE dirigida a oligonucleótidos cd, se administra a una dosis y/o frecuencia menor que la de una composición de oligonucleótidos de referencia comparable y tiene efectos comparables o mejorados. En algunas

modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente se administra a una dosis y/o frecuencia menor que la de una composición de oligonucleótidos de referencia estereoaleatoria comparable, por lo demás idéntica y con efectos comparables o mejorados, por ejemplo, para mejorar la atenuación de la transcripción diana.

[0964] En algunas modalidades, la presente descripción reconoce que las propiedades y actividades, por ejemplo, actividad de atenuación, estabilidad, toxicidad, etc. de oligonucleótidos y composiciones de estos se pueden modular y optimizar mediante modificaciones químicas y/o estereoquímica. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para optimizar las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos a través de modificaciones químicas y/o estereoquímica. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona oligonucleótidos y composiciones de estos con propiedades y/o actividades mejoradas. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, debido a, por ejemplo, su mejor actividad, estabilidad, administración, distribución, toxicidad, farmacocinética, farmacodinámica y/o perfiles de eficacia, el Solicitante señala que los oligonucleótidos proporcionados y las composiciones de estos en algunas modalidades se pueden administrar a una dosificación más baja y/o frecuencia reducida para lograr una eficacia comparable o mejor, y en algunas modalidades se pueden administrar a una dosificación más alta y/o frecuencia aumentada para proporcionar efectos mejorados.

[0965] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona, en un método para administrar una composición de oligonucleótidos que comprende una pluralidad de oligonucleótidos que comparten una secuencia de bases común, la mejora comprende administrar un oligonucleótido que comprende una pluralidad de oligonucleótidos que se caracteriza por una administración mejorada en relación con una composición de oligonucleótidos de referencia de la misma secuencia de bases común.

[0966] En algunas modalidades, los oligonucleótidos, las composiciones y los métodos proporcionados proporcionan una administración mejorada. En algunas modalidades, los oligonucleótidos, las composiciones y los métodos proporcionados proporcionan una administración citoplasmática mejorada. En algunas modalidades, la administración mejorada es a una población de células. En algunas modalidades, la administración mejorada es a un tejido. En algunas modalidades, la administración mejorada es a un órgano. En algunas modalidades, la administración mejorada es a un organismo, por ejemplo, un paciente o sujeto. En la presente descripción se describen ampliamente ejemplos de elementos estructurales (por ejemplo, modificaciones químicas, estereoquímica, combinaciones de estos, etc.), oligonucleótidos, composiciones y métodos que proporcionan una administración mejorada.

[0967] Se pueden utilizar diversos regímenes de dosificación para administrar oligonucleótidos y composiciones de la presente descripción. En algunas modalidades, se administran múltiples dosis unitarias, separadas por períodos de tiempo. En algunas modalidades, una composición dada tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de

dosis, cada una de las cuales está separada entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas modalidades, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación son de la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas modalidades, diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación son de diferentes cantidades. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis diferente de la primera cantidad de dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis (o posterior) que es igual o diferente de la primera cantidad de dosis (u otra dosis anterior). En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que difiere de la utilizada para una composición de oligonucleótidos no controlada quiralmente (por ejemplo, estereoaleatoria) de la misma secuencia y/o de una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente diferente de la misma secuencia. En algunas modalidades, una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que se reduce en comparación con la de una composición de oligonucleótidos no controlada quiralmente (por ejemplo, estereoaleatoria) de la misma secuencia en la que logra un nivel más bajo de exposición total durante una unidad de tiempo dada, implica una o más dosis unitarias más bajas y/o incluye una cantidad más pequeña de dosis durante una unidad de tiempo dada. En algunas modalidades, un oligonucleótido no controlado quiralmente se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que se extiende durante un período de tiempo más largo que el de una composición de oligonucleótidos no controlada quiralmente (por ejemplo, estereoaleatoria) de la misma secuencia. Sin desear estar limitado por la teoría, el Solicitante señala que en algunas modalidades, el régimen de dosificación más corto y/o los períodos de tiempo más largos entre dosis, pueden deberse a la estabilidad, biodisponibilidad y/o eficacia mejoradas de una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente. En algunas modalidades, con su administración mejorada (y otras propiedades), las composiciones proporcionadas se pueden administrar en dosis más bajas y/o con menor frecuencia para lograr efectos biológicos, por ejemplo, eficacia clínica.

Composiciones farmacéuticas

[0968] Cuando se usa como agente terapéutico, un oligonucleótido cd proporcionado, por ejemplo, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE, o una composición de oligonucleótidos de este, se administra típicamente como una composición farmacéutica. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado, por ejemplo, un oligonucleótido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéutico. En algunas modalidades, para fines terapéuticos y clínicos, los oligonucleótidos de la presente descripción se

proporcionan como composiciones farmacéuticas. Como aprecian los expertos en la técnica, los oligonucleótidos de la presente descripción se pueden proporcionar en sus formas de ácido, base o sal. En algunas modalidades, los oligonucleótidos pueden estar en formas ácidas, por ejemplo, para enlaces fosfato naturales, en forma de −OP(O)(OH)O−; para enlaces internucleotídicos de fosforotioato, en forma de −OP(O)(SH)O−; etc. En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE pueden estar en formas de sal, por ejemplo, para enlaces fosfato naturales, en forma de −OP(O)(ONa)O− en sales de sodio; para enlaces internucleotídicos de fosforotioato, en forma de −OP(O)(SNa)O− en sales de sodio; etc. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos de la presente descripción pueden existir en formas de ácido, base y/o sal.

[0969] En algunas modalidades, una composición farmacéutica es una composición líquida. En algunas modalidades, una composición farmacéutica se proporciona disolviendo una composición de oligonucleótidos sólida, o diluyendo una composición de oligonucleótidos concentrada, usando un solvente adecuado, por ejemplo, agua o un amortiguador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones líquidas comprenden formas aniónicas de oligonucleótidos proporcionados y uno o más cationes. En algunas modalidades, las composiciones líquidas tienen valores de pH en el intervalo ácido débil, aproximadamente neutro o básico. En algunas modalidades, el pH de una composición líquida es de aproximadamente un pH fisiológico, por ejemplo, aproximadamente 7,4.

[0970] En algunas modalidades, un oligonucleótido proporcionado se formula para la administración y/o contacto con una célula y/o tejido corporal que expresa su diana. Por ejemplo, en algunas modalidades, un oligonucleótido cd proporcionado que se dirige a INHBE se formula para la administración a una célula y/o tejido corporal que expresa INHBE. En algunas modalidades, dicha célula y/o tejido corporal es una neurona o una célula y/o tejido del sistema nervioso central. En algunas modalidades, se puede lograr una amplia distribución de oligonucleótidos y composiciones con administración intraparenquimatosa, administración intratecal o administración intracerebroventricular.

[0971] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, administración oral, administración bucal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, una gota para los ojos o una gota para los oídos.

[0972] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido controlado quiralmente o una composición de este, mezclado con un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable, etc.). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que administra un oligonucleótido controlado quiralmente o una composición de

este, mezclado con un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable, etc.). Un experto en la técnica reconocerá que las composiciones farmacéuticas incluyen sales farmacéuticamente aceptables de oligonucleótidos o composiciones proporcionadas. En algunas modalidades, una composición farmacéutica es una composición de oligonucleótidos controlada quiralmente. En algunas modalidades, una composición farmacéutica es una composición de oligonucleótidos estereopuros.

[0973] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona sales de oligonucleótidos y composiciones farmacéuticas de estos. En algunas modalidades, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un oligonucleótido, opcionalmente en su forma de sal, y una sal de sodio. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un oligonucleótido, opcionalmente en su forma de sal, y cloruro de sodio. En algunas modalidades, cada ion de hidrógeno de un oligonucleótido que se puede donar a una base (por ejemplo, en condiciones de una solución acuosa, una composición farmacéutica, etc.) se reemplaza por un catión no H^+. Por ejemplo, en algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable de un oligonucleótido es una sal de ion totalmente metálico, en donde cada ion de hidrógeno (por ejemplo, de -OH, -SH, etc.) de cada enlace internucleotídico (por ejemplo, un enlace fosfato natural, un enlace internucleotídico de fosforotioato, etc.) se reemplaza por un ion metálico. Se conocen ampliamente en la técnica diversas sales metálicas adecuadas para composiciones farmacéuticas y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es sal de magnesio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de calcio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de amonio (catión $N(R)_4^+$). En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable comprende uno y no más de un tipo de catión. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable comprende dos o más tipos de cationes. En algunas modalidades, un catión es Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+} o Ca^{2+}. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal totalmente de sodio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal totalmente de sodio, en donde cada enlace internucleotídico que es un enlace fosfato natural (forma ácida −O−P(O)(OH)−O−), si lo hay, existe como su forma de sal de sodio (−O−P(O)(ONa)−O−), y cada enlace internucleotídico que es un enlace internucleotídico de fosforotioato (forma ácida −O−P(O)(SH)−O−), si lo hay, existe como su forma de sal de sodio (−O−P(O)(SNa)−O−).

[0974] Se conocen en la técnica diversas tecnologías para administrar ácidos nucleicos y/u oligonucleótidos de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, se puede utilizar una variedad de nanoportadores supramoleculares para administrar ácidos nucleicos. Los ejemplos de nanoportadores incluyen, de modo no taxativo, liposomas, complejos de polímeros catiónicos y diversos compuestos

poliméricos. La complejación de ácidos nucleicos con varios policationes es otro enfoque para la administración intracelular; esto incluye el uso de policationes PEGilados, complejos de polietilenamina (PEI), copolímeros de bloques catiónicos y dendrímeros. Varios nanoportadores catiónicos, incluidos los dendrímeros de PEI y poliamidoamina, ayudan a liberar el contenido de los endosomas. Otros enfoques incluyen el uso de nanopartículas poliméricas, microesferas, liposomas, dendrímeros, polímeros biodegradables, conjugados, profármacos, coloides inorgánicos tales como azufre o hierro, anticuerpos, implantes, implantes biodegradables, microesferas biodegradables, implantes controlados osmóticamente, nanopartículas lipídicas, emulsiones, soluciones oleosas, soluciones acuosas, polímeros biodegradables, poli(ácido láctico-coglicólico), poli(ácido láctico), depósito líquido, micelas poliméricas, puntos cuánticos y lipoplexos. En algunas modalidades, un oligonucleótido se conjuga con otra molécula.

[0975] En aplicaciones terapéuticas y/o de diagnóstico, los compuestos, por ejemplo, oligonucleótidos, de la descripción se pueden formular para una variedad de modos de administración, que incluyen la administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000).

[0976] Las sales farmacéuticamente aceptables para los restos básicos son generalmente conocidas por los expertos en la técnica, y puede incluir, por ejemplo, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, carnsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, o teoclar. Se pueden encontrar otras sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed. 2000). Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

[0977] En algunas modalidades, los oligonucleótidos cd dirigidos a INHBE se formulan en composiciones farmacéuticas descritas en WO 2005/060697, WO 2011/076807 o WO 2014/136086.

[0978] Dependiendo de las afecciones, trastornos o enfermedades específicas que se estén tratando, los agentes proporcionados, por ejemplo, oligonucleótidos, se pueden formular en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrar de forma sistémica o local. Los oligonucleótidos proporcionados se pueden administrar, por ejemplo, en una forma de liberación baja programada o sostenida como es conocido por los expertos en la técnica. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000). Las vías adecuadas pueden incluir administración oral, bucal, mediante pulverización por inhalación, sublingual, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, nasal o intestinal; administración parenteral,

que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraarticulares, intra-esternales, intra-sinoviales, intra-hepáticas, intralesionales, intracraneales, intraperitoneales, intranasales o intraoculares u otro modo de administración.

[0979] Para la inyección, los agentes proporcionados, por ejemplo, oligonucleótidos, se pueden formular y diluir en soluciones acuosas, tal como en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador de solución salina fisiológica. Para dicha administración transmucosa, en las formulaciones se usan penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la técnica y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción.

[0980] El uso de portadores farmacéuticamente aceptables para formular compuestos, por ejemplo, oligonucleótidos proporcionados, para la práctica de la descripción en dosificaciones adecuadas para varios modos de administración es bien conocido en la técnica. Con la elección adecuada del portador y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente descripción, por ejemplo, aquellas formuladas como soluciones, se pueden administrar a través de diversas vías, por ejemplo, por vía parenteral, tal como mediante inyección intravenosa.

[0981] En algunas modalidades, una composición que comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE comprende además cualquiera o todos de: cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, cloruro de potasio, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio, dihidrato monobásico y/o agua para inyección. En algunas modalidades, una composición comprende además cualquiera o todos de: cloruro de calcio dihidrato (0,21 mg) USP, cloruro de magnesio hexahidrato (0,16 mg) USP, cloruro de potasio (0,22 mg) USP, cloruro de sodio (8,77 mg) USP, fosfato de sodio dibásico anhidro (0,10 mg) USP, fosfato de sodio monobásico dihidrato (0,05 m g) USP y agua para inyección USP.

[0982] En algunas modalidades, una composición que comprende un oligonucleótido comprende además cualquiera o todos de: colesterol, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoato(DLin-MC3-DMA), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), alfa-(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi]carbonilamino}propil)-omega-metoxi, polioxietileno(PEG2000-C-DMG), fosfato de potasio anhidro monobásico NF, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidrato y agua para inyección. En algunas modalidades, el pH de una composición que comprende un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE es ~ 7,0. En algunas modalidades, una composición que comprende un oligonucleótido comprende además cualquiera o todos de: 6,2 mg de colesterol USP, 13,0 mg de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoato(DLin-MC3-DMA), 3.3 mg de 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,6 mg de α-(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi]carbonilamino}propil)-ω-metoxi, polioxietileno(PEG2000-C-DMG), 0,2 mg de fosfato de potasio anhidro monobásico NF, 8,8 mg de cloruro de sodio USP, 2,3 mg de fosfato de sodio dibásico heptahidrato USP y agua para inyección USP, en un volumen total de aproximadamente 1 mL.

[0983] Los compuestos proporcionados, por ejemplo, oligonucleótidos, se pueden formular fácilmente utilizando portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral. En algunas modalidades, dichos portadores permiten que los oligonucleótidos proporcionados se formulen como comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para, por ejemplo, la ingestión oral por un sujeto (por ejemplo, paciente) a tratar.

[0984] Para la administración nasal o por inhalación, los compuestos proporcionados, por ejemplo, oligonucleótidos, se pueden formular mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, ejemplos de sustancias solubilizantes, diluyentes o dispersantes tales como solución salina, conservantes, tales como alcohol bencílico, promotores de absorción y fluorocarbonos.

[0985] En determinadas modalidades, la administración parenteral es por inyección, por ejemplo, mediante una jeringa, una bomba, etc. En determinadas modalidades, una inyección es una inyección en bolo. En determinadas modalidades, una inyección se administra directamente a un tejido o ubicación, tal como estriado, caudado, corteza, hipocampo y/o cerebelo.

[0986] En determinadas modalidades, los métodos para localizar específicamente los compuestos proporcionados, por ejemplo, oligonucleótidos, tal como mediante inyección en bolo, pueden disminuir la concentración efectiva media (EC50) en un factor de 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50. En determinadas modalidades, un tejido diana es tejido cerebral. En determinadas modalidades, un tejido diana es tejido estriado. En determinadas modalidades, es deseable disminuir la EC50 porque reduce la dosis requerida para lograr un resultado farmacológico en un paciente que lo necesite.

[0987] En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado se administra mediante inyección o infusión una vez a la semana, cada dos semanas, cada mes, cada dos meses, cada 90 días, cada 3 meses, cada 6 meses, dos veces al año o una vez al año.

[0988] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente descripción incluyen composiciones en donde los ingredientes activos, por ejemplo, oligonucleótidos, están contenidos en cantidades efectivas para lograr sus propósitos previstos. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente.

[0989] Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de un compuesto activo en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones.

[0990] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando un compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener

comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de este tal como alginato de sodio.

[0991] En algunas modalidades, los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a los recubrimientos de tabletas o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

[0992] Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener ingredientes activos, por ejemplo, oligonucleótidos, en mezcla con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos, por ejemplo, oligonucleótidos, se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, se pueden agregar estabilizadores.

[0993] En algunas modalidades, una composición proporcionada comprende un lípido. En algunas modalidades, un lípido se conjuga con un compuesto activo, por ejemplo, un oligonucleótido. En algunas modalidades, un lípido no se conjuga con un compuesto activo. En algunas modalidades, un lípido comprende una cadena alifática C_{10}-C_{40} lineal, saturada o parcialmente insaturada. En algunas modalidades, un lípido comprende una cadena alifática C_{10}-C_{40} lineal, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida con uno o más grupos alifáticos C_{1-4}. En algunas modalidades, el lípido se selecciona del grupo que consiste en ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido docosahexaenoico (cis-DHA), ácido turbinárico y alcohol dilinoleílico. En algunas modalidades, un compuesto activo es un oligonucleótido proporcionado. En algunas modalidades, una composición comprende un lípido y un compuesto activo, y comprende además otro componente que es otro lípido o un compuesto o resto de direccionamiento. En algunas modalidades, un lípido es un lípido amino; un lípido anfipático; un lípido aniónico; una apolipoproteína; un lípido catiónico; un lípido catiónico de bajo peso molecular; un lípido catiónico tal como CLinDMA y DLinDMA; un lípido catiónico ionizable; un componente de camuflaje; un lípido auxiliar; un lipopéptido; un lípido neutro; un lípido zwitteriónico neutro; una molécula pequeña hidrófoba; una vitamina hidrófoba; un lípido PEG; un lípido no cargado modificado con uno o más

polímeros hidrófilos; fosfolípido; un fosfolípido tal como 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; un lípido sigil; un esterol; un colesterol; un lípido de direccionamiento; u otro lípido descrito en la presente o informado en la técnica adecuado para usos farmacéuticos. En algunas modalidades, una composición comprende un lípido y una porción de otro lípido capaz de mediar al menos una función de otro lípido. En algunas modalidades, un compuesto o resto de direccionamiento es capaz de dirigir un compuesto (por ejemplo, un oligonucleótido) a una célula o tejido particular o subconjunto de células o tejidos. En algunas modalidades, un resto de direccionamiento se diseña para aprovechar la expresión específica de célula o tejido de dianas, receptores, proteínas u otro componente subcelular particulares. En algunas modalidades, un resto de direccionamiento es un ligando (por ejemplo, una molécula pequeña, anticuerpo, péptido, proteína, carbohidrato, aptámero, etc.) que dirige una composición a una célula o tejido, y/o se une a una diana, receptor, proteína u otro componente subcelular.

[0994] Ciertos lípidos de ejemplo para la administración de un compuesto activo, por ejemplo, un oligonucleótido, permiten (por ejemplo, no previenen o interfieren con) la función de un compuesto activo. En algunas modalidades, un lípido es ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido docosahexaenoico (cis-DHA), ácido turbinárico o alcohol dilinoleílico.

[0995] Como se describe en la presente descripción, la conjugación de lípidos, tal como la conjugación con ácidos grasos, puede mejorar una o más propiedades de los oligonucleótidos.

[0996] En algunas modalidades, una composición para la administración de un compuesto activo, por ejemplo, un oligonucleótido, es capaz de dirigir un compuesto activo a células o tejidos particulares según se desee. En algunas modalidades, una composición para la administración de un compuesto activo es capaz de dirigir un compuesto activo a una célula o tejido muscular. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones y métodos relacionados con la administración de compuestos activos, en donde las composiciones comprenden un compuesto activo y un lípido. En diversas modalidades para una célula o tejido muscular, un lípido se selecciona de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido docosahexaenoico (cis-DHA), ácido turbinárico y alcohol dilinoleílico.

[0997] En algunas modalidades, un oligonucleótido cd que se dirige a INHBE se administra a través de una composición que comprende uno o más de, o un método de administración que implica el uso de uno o más de: nanopartícula dirigida al receptor de transferrina; estrategia de administración basada en liposomas catiónicos; liposoma catiónico; nanopartícula polimérica; portador viral; retrovirus; virus adenoasociado; partícula lipídica de ácido nucleico estable; polímero; péptido que penetra en las células; lípido; dendrímero; lípido neutro; colesterol; molécula similar a lípido; lípido fusogénico; molécula hidrófila; polietilenglicol (PEG) o un derivado de este; lípido de protección; lípido PEGilado; PEG-C-DMSO; PEG-C-DMSA; DSPC; lípido ionizable; un derivado de colesterol basado en guanidinio; nanopartícula recubierta con iones; nanopartícula recubierta

con iones metálicos; nanopartícula recubierta con iones manganeso; angubindina-1; nanogel; incorporación del oligonucleótido cd que se dirige a INHBE en una estructura de ácido nucleico ramificado que comprende 2, 3, 4 o más oligonucleótidos.

[0998] En algunas modalidades, una composición que comprende un oligonucleótido se liofiliza. En algunas modalidades, una composición que comprende un oligonucleótido se liofiliza, y el oligonucleótido liofilizado está en un vial. En algunas modalidades, el vial se vuelve a llenar con nitrógeno. En algunas modalidades, la composición de oligonucleótidos liofilizada se reconstituye antes de la administración. En algunas modalidades, la composición de oligonucleótidos liofilizada se reconstituye con una solución de cloruro de sodio antes de la administración. En algunas modalidades, la composición de oligonucleótidos liofilizada se reconstituye con una solución de cloruro de sodio al 0,9% antes de la administración. En algunas modalidades, la reconstitución ocurre en el sitio clínico para la administración. En algunas modalidades, en una composición liofilizada, una composición de oligonucleótidos se controla quiralmente o comprende al menos un enlace internucleotídico controlado quiralmente y/o las dianas de oligonucleótidos cd INHBE.

[0999] Otras características de ciertas modalidades se harán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de modalidades ejemplares, que se brindan a modo de ilustración y no se pretende que se limiten a las mismas.

[1000]

[1001] EJEMPLIFICACIÓN

[1002] A continuación se describen determinados ejemplos de tecnologías proporcionadas (compuestos (oligonucleótidos, reactivos, etc.), composiciones, métodos (métodos de preparación, uso, evaluación, etc.).

EJEMPLO 1. Síntesis de oligonucleótidos

[1003] Se conocen diversas tecnologías para preparar oligonucleótidos y composiciones de oligonucleótidos (tanto esteroale como quiralmente controladas) y se pueden utilizar de acuerdo con la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, las de US 9394333, US 9744183, US 9605019, US 9598458, US 9982257, US 10160969, US 10479995, US 2020/0056173, US 2018/0216107, US 2019/0127733, US 10450568, US 2019/0077817, US 2019/0249173, US 2019/0375774, WO 2018/223056, WO 2018/223073, WO 2018/223081, WO 2018/237194, WO 2019/032607, WO 2019/055951, WO 2019/075357, WO 2019/200185, WO 2019/217784, WO 2019/032612, WO 2020/191252 y/o WO 2021/071858, los métodos y reactivos de cada uno de los cuales se incorporan a la presente mediante referencia. Se prepararon secuencias de cadena guía estereoaleatorias y quiralmente controladas utilizando los procedimientos sintéticos como se ejemplifica en las descripciones mencionadas anteriormente. Las cadenas pasajeras respectivas se diseñaron para tener un resto GalNAc unido covalentemente como vehículo de administración en cualquier extremo de las secuencias. Los oligonucleótidos con modificaciones de 5'-GalNAc se sintetizaron mediante el acoplamiento del enlazador modificador C6-amino en el extremo 5' de la secuencia. Los oligonucleótidos con el resto 3'-GalNAc como vehículo de suministro se sintetizaron utilizando el soporte modificado con amino 3'-C6. La

cadena simple se escindió de CPG mediante el uso de una condición de desprotección como se ejemplifica en descripciones anteriores. El oligonucleótido bruto que contenía el grupo amino resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico en un sistema AKTA puro usando un gradiente de cloruro de sodio. El producto deseado se desaló y se usó adicionalmente para la conjugación con ácido GalNAc. Después de que se descubrió que la reacción de conjugación se había completado, el material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de intercambio iónico y se desaló para lograr el material deseado. Para la introducción de enlaces PN en las cadenas guía y pasajeras, se introdujeron ciclos de acoplamiento PN específicos en las posiciones deseadas en la secuencia de oligonucleótidos utilizando las condiciones como se ejemplifica en WO2019/200185.

[1004] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos se prepararon usando auxiliares quirales adecuados, por ejemplo, auxiliares quirales DPSE y PSM. Se prepararon diversos oligonucleótidos, por ejemplo, los de la **Tabla 1**, y composiciones de estos, de acuerdo con la presente descripción.

[1005] Se pueden utilizar diversas tecnologías para evaluar las propiedades y/o actividades de los oligonucleótidos proporcionados y las composiciones de estos. Algunas de estas tecnologías se describen en este Ejemplo. Los expertos en la técnica aprecian que se pueden utilizar fácilmente muchas otras tecnologías. Como se demuestra en la presente, los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados, entre otras cosas, pueden ser altamente activos, por ejemplo, para reducir los niveles de sus ácidos nucleicos diana.

[1006] ***Abreviatura***

[1007] Reactivo 1X: TEA-3HF : TEA : H_2O : DMSO = 5,0 : 1,8 : 15,5 : 77,7 (v/v/v/v)

[1008] ADIH: Hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolio

[1009] CMIMT: Triflato de *N*-cianometilimidazolio

[1010] CPG: vidrio de poro controlado

[1011] DCM: diclorometano, CH_2Cl_2

[1012] DIPEA: diisopropiletilamina

[1013] DMSO: Dimetilsulfóxido

[1014] DMTr: 4,4′-dimetoxitritilo

[1015] GalNAc: *N*-acetilgalactosamina

[1016] HF: fluoruro de hidrógeno

[1017] HATU: 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato

[1018] IBN: isobutironitrilo

[1019] MeCN: acetonitrilo

[1020] MeIm: *N*-metilimidazol

[1021] TCA: ácido tricloroacético

[1022] TEA: trietilamina

[1023] XH: hidruro de xantano

[1024]

[1025] ***Procedimiento general para la síntesis de oligos quirales (escala de 25 mmoles):***

[1026] La síntesis automatizada en fase sólida de oligos quirales se realizó de acuerdo con los ciclos que se muestran en la Tabla 16 (ciclo de amidita regular, para enlaces de PO), Tabla 17 (ciclo de amidita regular, para enlaces de PS estereoaleatorios), Tabla 18 (ciclo de amidita de DPSE, para enlaces de PS quirales) y Tabla 19 (ciclo de amidita de PSM, para enlaces de PN quirales).

Tabla 2. Ciclo de síntesis regular de amidita para enlaces de PO

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	oxidación	50mM I_2 / piridina-H_2O (9:1, v/v)	2,0 mL	1 min
4	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

Tabla 3. Ciclo de síntesis regular de amidita para enlaces de PS estereoaleatorios

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	sulfurización	0,2 M de XH / piridina	2,0 mL	6 min
4	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

Tabla 4. Ciclo de síntesis de amidita de DPSE para enlaces de PS quirales

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min

3	cap-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN	2,0 mL	2 min
4	sulfurización	0,2 M de XH / piridina	2,0 mL	6 min
5	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

Tabla 5. Ciclo de síntesis de amidita de PSM para enlaces de PN quirales

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	cap-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN	2,0 mL	2 min
4	imidación	Reactivo ADIH 0,5M / MeCN	2,0 mL	6 min
5	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

1. En algunas modalidades, las preparaciones incluyen uno o más ciclos de DPSE y/o PSM

Procedimiento general para las condiciones de C&D (escala 25 mmol):

[1027] Después de la finalización de la síntesis, el soporte sólido de CPG se secó y se transfirió a un tubo de plástico de 50 ml. El CPG se trató con reactivo 1X (2,5 mL; 100 mL/umol) durante 3 h a 28 °C, luego se agregó concentrado NH3 (5,0 mL; 200 mL/umol) durante 24 h a 37°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el CPG se separó mediante filtración por membrana, se lavó con 15 mL de H_2O. El material bruto (filtrado) se analizó mediante LTQ y RP-UPLC.

Procedimiento general para las condiciones de conjugación de GalNAc (escala de 1 mmol):

[1028] En un tubo de plástico, tri-GalNAc (2,0 eq.), HATU (1,9 eq.) y DIPEA (10 eq.) se disolvieron en MeCN anhidro (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego la mezcla se agregó al amino-oligo (1 mmol) en H_2O (1 mL) y se agitó durante 1 h a 37 °C. La reacción se monitoreó mediante LC-MS y RP-UPLC. Después de que se completó la reacción, el oligo conjugado con GalNAc resultante se trató con NH_3 (2 mL) durante 1 h a 37°C. La solución se

concentró al vacío para eliminar MeCN y NH_3 concentrado. Luego, el residuo se disolvió en H_2O (10 mL) para la purificación de fase inversa.

[1029] Además, o alternativamente a los métodos descritos anteriormente, la síntesis y desprotección de secuencias de oligonucleótidos estereopuras que contienen 5'-fosfonato se puede realizar de la siguiente manera.

[1030] **Abreviatura:**
[1031] ETT: 5-(Etiltio)-1H-tetrazol
[1032] CMIMT: Triflato de *N*-cianometilimidazolio
[1033] ADIH: Hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolio
[1034] CPG: vidrio de poro controlado
[1035] DCM: diclorometano, CH_2Cl_2
[1036] ACN: acetonitrilo
[1037] IBN: isobutironitrilo
[1038] DMSO: Dimetilsulfóxido
[1039] MeIm: *N*-metilimidazol
[1040] TCA: ácido tricloroacético
[1041] TEA: trietilamina
[1042] TEA-3HF: trihidrofluoruro de trietilamina
[1043] Reactivo DS1: TEA-3HF : TEA : H_2O : DMSO = 5,0 : 7,0 : 14,7 : 73,3 (v/v/v/v)
[1044] TMSI: Yoduro de trimetilsililo
[1045] XH: hidruro de xantano
[1046] Ac_2O: anhídrido acético
[1047] Vped5m: 5-(E)-vinilfosfonato-5-desoxi-5metilo

Procedimiento general para la síntesis de oligos quirales (escala de 25 mmoles):

[1048] La síntesis automatizada en fase sólida de oligos quirales se realizó de acuerdo con los ciclos que se muestran en la Tabla 1 (ciclo de amidita regular, para enlaces de PO), Tabla 2 (ciclo de amidita de DPSE usando nucleósidos de 2'-desoxi-5'-fosfonato, para enlaces de PS quirales), Tabla 3 (ciclo de amidita de PSM usando nucleósidos de 2'-O-metilo y 2'-O-metoxietilo, para enlaces de PS quirales), Tabla 4 (ciclo de amidita de PSM, para enlaces de PN quirales). Todas las amiditas se disolvieron en los solventes apropiados (acetonitrilo o 20% isobutironitrilo en 80% acetonitrilo), se secaron al menos durante 2 h bajo tamices moleculares de 4Å y luego se utilizaron en el ciclo sintético. Después del último acoplamiento de 5'-fosfonato amidita, la columna se lavó con 20% de DEA en acetonitrilo.

Tabla 6. Ciclo de síntesis regular de amidita para enlaces de PO

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera

1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de ETT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	oxidación	50mM I_2 / piridina-H_2O (9:1, v/v)	2,0 mL	1 min
4	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

[1049] Tabla 7. Ciclo de síntesis de amidita de DPSE para enlaces de PS quirales

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	cap-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN	2,0 mL	2 min
4	sulfurización	0,2 M de XH / piridina	2,0 mL	6 min
5	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

[1050] Tabla 8. Ciclo de síntesis de amidita de PSM para enlaces de PS quirales

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min

3	cap-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN	2,0 mL	2 min
4	sulfurización	0,2 M de XH / piridina	2,0 mL	6 min
5	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

[1051] Tabla 9. Ciclo de síntesis de amidita de PSM para enlaces de PN quirales (n001)

etapa	operación	reactivos y solvente	volumen	tiempo de espera
1	detritilación	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	acoplamiento	0,2 M de monómero / 20% de IBN-MeCN 0,5 M de CMIMT/ MeCN	0,5 mL 1,0 mL	8 min
3	Imidación	0,5M ADIH / MeCN	2,0 mL	6 min
4	cap-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-lutidina / MeCN 20% MeIm / MeCN	1,0 mL 1,0 mL	45 s

<u>Procedimiento general para las condiciones de desprotección del 5'-fosfonato (25 µmol):</u>

[1052] Para preparar la solución de TMSI para la desprotección de 5'-fosfonato, se agregó piridina (0,5 mL) a DCM (23,9 mL) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. Después se agregó reactivo de TMSI (0,6 mL) a la mezcla para obtener una solución de color amarillo brillante (volumen total 25,0 mL). La solución de inactivación de TMSI (50 mL) se preparó agregando 2-Dodecano tiol (12,0 mL) y TEA (18,0 mL) en acetonitrilo (18,0 mL).

[1053] Después de la finalización de la síntesis, el soporte sólido de CPG se secó y se transfirió a un tubo de plástico de 50 mL. Se agregó una cantidad mínima de DCM al oligonucleótido que contiene 5'-fosfonato en CPG y el CPG se agitó en vórtice para obtener una suspensión homogénea. A esta suspensión homogénea, se agregó lentamente la solución de TMSI (10,0 mL) y se mezcló bien. Después de la adición de la solución de TMSI total, el color de la mezcla de reacción se vuelve amarillo, lo que indica un exceso de solución de TMSI. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el soporte se lavó rápidamente usando un exceso de acetonitrilo seguido de la adición de una solución de inactivación (10,0 mL) y este proceso se repitió

tres veces (volumen de inactivación total 30,0 mL). El tiempo total de exposición se limitó a 20 min. El CPG se enjuagó a fondo con acetonitrilo y se secó al vacío. Después, el CPG se sometió a una condición de escisión y desprotección estándar.

Procedimiento general para las condiciones de C&D (escala 25 mmol):

[1054] Después de la finalización de la síntesis y la desprotección de 5'-fosfonato, el soporte sólido de CPG se secó y se transfirió a un tubo de plástico de 50 mL. El CPG se trató con reactivo DS1 (2,5 mL; 100 uL/umol) durante 3 h a 27 °C, luego se agregó concentrado NH_3 (5,0 mL; 200 umol/umol) durante 24 h a 37°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el CPG se separó mediante filtración por membrana, se lavó con 15 mL de H_2O. El material bruto (filtrado) se analizó mediante LTQ y RP-UPLC.

EJEMPLO 2. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos in vitro en hepatocitos primarios humanos

[1055] Se diseñaron y construyeron varios ARNip para INHBE humano. Se probaron varios ARNip *in vitro* en hepatocitos primarios humanos o de PNH en una o un intervalo de concentraciones. Protocolo de ejemplo para la determinación *in vitro* de la actividad de ARNip en hepatocitos humanos o primarios de PNH: Para la determinación de la actividad de los ARNip, los ARNip a una concentración específica se administraron de forma gimnótica a hepatocitos primarios colocados en placas de 96 pocillos, con 10,000 células/pocillo. Después de 48 horas de tratamiento, el ARN total se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega). la producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad). Para el ARNm de INHBE humano, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Hs00368884_g1. Para el ARNm de INHBE de primate no humano (PNH), se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mf02820386_g1. Se usó hSFRS9 humano como normalizador (Forward 5'

[1056] TGGAATATGCCCTGCGTAAA 3', Reverse 5' TGGTGCTTCTCTCAGGATAAAC 3', Sonda 5'/5HEX/TGGATGACA/Zen/CCAAATTCCGCTCTCA/3IABkFQ/3'. los niveles de inactivación de ARNm se calcularon como % de ARNm restante con respecto al tratamiento simulado.

[1057] La **Tabla 10** muestra el % de ARNm de INHBE humano restante en el tratamiento con ARNip 10 nM en hepatocitos humanos primarios en relación con el control de SFRS9 humano. N = 2. N.D.: No determinado.

	10nM

ARNip	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-1	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-2	Media
DSR-0103433	108,81	95,21	102,01
DSR-0103434	95,82	88,48	92,15
DSR-0103435	89,94	130,23	110,09
DSR-0103436	96,87	93,72	95,29
DSR-0103437	91,41	92,59	92,00
DSR-0103438	83,18	76,71	79,94
DSR-0103439	78,41	79,41	78,91
DSR-0103440	73,29	82,83	78,06
DSR-0103441	94,22	73,93	84,07
DSR-0103442	58,10	69,18	63,64
DSR-0103443	78,70	110,93	94,81
DSR-0103444	77,79	62,27	70,03
DSR-0103445	107,25	102,61	104,93
DSR-0103446	90,73	128,66	109,69
DSR-0103447	88,82	86,35	87,59
DSR-0103448	83,80	87,75	85,78
DSR-0103449	102,57	82,48	92,52
DSR-0103450	85,72	90,09	87,91
DSR-0103451	97,12	107,62	102,37

DSR-0103452	104,29	93,90	99,09
DSR-0103453	103,90	96,36	100,13
DSR-0103454	89,82	102,29	96,06
DSR-0103455	88,67	102,72	95,69
DSR-0103456	80,46	83,74	82,10
DSR-0103457	112,59	77,62	95,10
DSR-0103458	96,50	90,70	93,60
DSR-0103459	88,95	113,26	101,10
DSR-0103460	92,32	111,53	101,93
DSR-0103461	95,38	87,33	91,36
DSR-0103462	97,82	91,14	94,48
DSR-0103463	108,16	89,18	98,67
DSR-0103464	82,73	74,01	78,37
DSR-0103465	109,98	97,61	103,79
DSR-0103466	92,87	93,74	93,31
DSR-0103467	108,80	100,65	104,73
DSR-0103468	105,96	118,19	112,07
DSR-0103469	92,56	94,56	93,56
DSR-0103470	81,09	95,40	88,25
DSR-0103471	90,39	88,53	89,46
DSR-0103472	75,04	69,61	72,33

DSR-0103473	125,90	87,09	106,49
DSR-0103474	54,91	65,70	60,31
DSR-0103475	88,01	90,45	89,23
DSR-0103476	62,40	58,39	60,40
DSR-0103477	87,17	82,43	84,80
DSR-0103478	99,44	101,21	100,32
DSR-0103479	101,81	82,87	92,34
DSR-0103480	76,27	80,14	78,20
DSR-0103481	67,55	54,83	61,19
DSR-0103482	69,83	77,55	73,69
DSR-0103483	73,63	68,42	71,02
DSR-0103484	71,74	60,35	66,04
DSR-0103485	58,19	55,12	56,65
DSR-0103486	74,76	75,05	74,90
DSR-0103487	100,05	87,07	93,56
DSR-0103488	84,18	82,28	83,23
DSR-0103489	101,24	74,45	87,84
DSR-0103490	74,22	85,00	79,61
DSR-0103491	117,66	88,55	103,10
DSR-0103492	111,66	87,00	99,33
DSR-0103493	85,14	84,09	84,61

DSR-0103494	87,73	99,83	93,78
DSR-0103495	103,89	77,21	90,55
DSR-0103496	94,33	87,21	90,77
DSR-0103497	106,19	92,66	99,43
DSR-0103498	93,19	99,60	96,39
DSR-0103499	96,67	84,18	90,42
DSR-0103500	92,22	83,17	87,70
DSR-0103501	77,89	78,75	78,32
DSR-0103502	73,37	78,66	76,02
DSR-0103503	96,25	79,94	88,10
DSR-0103504	73,36	67,57	70,46
DSR-0103505	103,68	80,43	92,05
DSR-0103506	91,61	89,41	90,51
DSR-0103507	94,55	86,48	90,52
DSR-0103508	100,60	105,69	103,15
DSR-0103509	88,66	92,32	90,49
DSR-0103510	111,03	88,64	99,84
DSR-0103511	100,22	95,51	97,86
DSR-0103512	81,05	91,90	86,47
DSR-0103513	182,41	94,77	138,59
DSR-0103514	66,51	71,52	69,01

DSR-0103515	99,64	102,22	100,93
DSR-0103516	107,47	100,04	103,76
DSR-0103517	78,82	80,80	79,81
DSR-0103518	79,14	79,08	79,11
DSR-0103519	96,29	81,33	88,81
DSR-0103520	83,96	85,34	84,65
DSR-0103521	142,80	91,86	117,33
DSR-0103522	63,62	63,70	63,66
DSR-0103523	75,92	72,07	73,99
DSR-0103524	104,51	0,87	52,69
DSR-0103525	82,17	78,96	80,57
DSR-0103526	101,57	101,15	101,36
DSR-0103527	74,74	79,18	76,96
DSR-0103528	84,98	101,61	93,30
DSR-0103529	92,38	106,45	99,42
DSR-0103530	105,76	100,80	103,28
DSR-0103531	83,64	118,01	100,83
DSR-0103532	83,13	128,13	105,63
DSR-0103533	78,49	323,50	201,00
DSR-0103534	83,96	105,02	94,49
DSR-0103535	98,38	111,43	104,90

DSR-0103536	82,68	108,08	95,38
DSR-0103537	107,81	135,57	121,69
DSR-0103538	93,16	79,36	86,26
DSR-0103539	81,69	109,36	95,53
DSR-0103540	79,47	91,02	85,25
DSR-0103541	89,63	114,36	101,99
DSR-0103542	89,12	108,17	98,65
DSR-0103543	104,20	110,76	107,48
DSR-0103544	84,76	95,20	89,98
DSR-0103545	96,15	116,95	106,55
DSR-0103546	49,88	54,69	52,29
DSR-0103547	77,68	77,26	77,47
DSR-0103548	76,56	104,77	90,66
DSR-0103549	84,08	106,64	95,36
DSR-0103550	84,69	92,71	88,70
DSR-0103551	87,76	100,74	94,25
DSR-0103552	88,50	91,85	90,17
DSR-0103553	89,87	103,71	96,79
DSR-0103554	98,81	100,18	99,49
DSR-0103555	88,21	96,10	92,15
DSR-0103556	80,71	98,13	89,42

DSR-0103557	74,98	106,14	90,56
DSR-0103558	76,53	95,26	85,90
DSR-0103559	86,11	94,43	90,27
DSR-0103560	69,67	72,25	70,96
DSR-0103561	94,72	105,15	99,93
DSR-0103562	78,08	71,26	74,67
DSR-0103563	42,78	44,65	43,71
DSR-0103564	54,71	57,47	56,09
DSR-0103565	83,74	94,79	89,26
DSR-0103566	89,15	98,29	93,72
DSR-0103567	93,99	87,03	90,51
DSR-0103568	89,12	86,76	87,94
DSR-0103569	97,91	111,27	104,59
DSR-0103570	96,53	87,09	91,81
DSR-0103571	102,75	101,16	101,96
DSR-0103572	92,71	93,18	92,94
DSR-0103573	85,86	95,39	90,62
DSR-0103574	85,62	97,78	91,70
DSR-0103575	88,44	100,78	94,61
DSR-0103576	75,60	94,20	84,90
DSR-0103577	122,70	114,11	118,41

DSR-0103578	88,08	76,24	82,16
DSR-0103579	93,43	87,72	90,57
DSR-0103580	78,16	90,00	84,08
DSR-0103581	81,92	98,83	90,37
DSR-0103582	31,70	31,67	31,68
DSR-0103583	70,67	71,97	71,32
DSR-0103584	67,89	65,15	66,52
DSR-0103585	68,74	116,28	92,51
DSR-0103586	93,24	86,63	89,94
DSR-0103587	92,41	88,61	90,51
DSR-0103588	62,63	66,08	64,35
DSR-0103589	72,06	87,42	79,74
DSR-0103590	94,80	93,77	94,29
DSR-0103591	84,27	78,96	81,62
DSR-0103592	79,01	93,62	86,31
DSR-0103593	63,04	68,76	65,90
DSR-0103594	91,22	87,26	89,24
DSR-0103595	86,06	91,78	88,92
DSR-0103596	81,28	97,16	89,22
DSR-0103597	78,43	94,88	86,65
DSR-0103598	77,85	79,87	78,86

DSR-0103599	91,79	133,18	112,49
DSR-0103600	90,24	104,00	97,12
DSR-0103601	61,49	68,65	65,07
DSR-0103602	85,98	84,00	84,99
DSR-0103603	98,00	92,83	95,41
DSR-0103604	60,52	68,37	64,44
DSR-0103605	49,64	67,14	58,39
DSR-0103606	72,14	81,85	77,00
DSR-0103607	95,72	116,77	106,24
DSR-0103608	67,88	97,48	82,68
DSR-0103609	79,46	88,33	83,89
DSR-0103610	100,45	85,43	92,94
DSR-0103611	89,82	91,72	90,77
DSR-0103612	83,84	106,44	95,14
DSR-0103613	82,06	78,24	80,15
DSR-0103614	125,70	132,72	129,21
DSR-0103615	43,77	58,06	50,91
DSR-0103616	71,06	98,26	84,66
DSR-0103617	66,79	137,94	102,36
DSR-0103618	109,04	121,47	115,26
DSR-0103619	130,39	33,43	81,91

DSR-0103620	64,64	32,44	48,54
DSR-0103621	52,31	21,93	37,12
DSR-0103622	85,67	37,28	61,48
DSR-0103623	85,06	39,50	62,28
DSR-0103624	91,14	45,07	68,10
DSR-0103625	84,73	39,97	62,35
DSR-0103626	75,39	37,55	56,47
DSR-0103627	94,83	25,45	60,14
DSR-0103628	80,34	35,30	57,82
DSR-0103629	67,65	22,31	44,98
DSR-0103630	54,00	20,58	37,29
DSR-0103631	51,27	18,71	34,99
DSR-0103632	85,56	32,96	59,26
DSR-0103633	52,15	20,49	36,32
DSR-0103634	65,04	32,44	48,74
DSR-0103635	127,55	34,11	80,83
DSR-0103636	86,41	37,16	61,78
DSR-0103637	49,13	14,87	32,00
DSR-0103638	25,63	19,94	22,78
DSR-0103639	33,20	12,31	22,76
DSR-0103640	97,78	31,36	64,57

DSR-0103641	99,32	35,53	67,43
DSR-0103642	90,37	32,68	61,52
DSR-0103643	98,79	37,42	68,10
DSR-0103644	99,02	40,12	69,57
DSR-0103645	114,11	35,78	74,94
DSR-0103646	103,34	63,32	83,33
DSR-0103647	92,34	39,04	65,69
DSR-0103648	107,78	42,38	75,08
DSR-0103649	98,68	40,71	69,70
DSR-0103650	79,64	40,77	60,20
DSR-0103651	123,84	31,30	77,57
DSR-0103652	57,45	28,84	43,14
DSR-0103653	93,88	39,58	66,73
DSR-0103654	103,67	36,95	70,31
DSR-0103655	86,12	34,99	60,56
DSR-0103656	57,79	26,37	42,08
DSR-0103657	98,91	37,90	68,41
DSR-0103658	78,43	38,00	58,22
DSR-0103659	106,20	28,48	67,34
DSR-0103660	98,32	36,55	67,43
DSR-0103661	84,32	33,70	59,01

DSR-0103662	98,35	46,37	72,36
DSR-0103663	103,57	33,21	68,39
DSR-0103664	121,88	44,76	83,32
DSR-0103665	91,02	39,77	65,39
DSR-0103666	80,85	37,88	59,37
DSR-0103667	102,14	29,50	65,82
DSR-0103668	93,04	38,47	65,75
DSR-0103669	85,18	33,19	59,19
DSR-0103670	99,11	45,02	72,07
DSR-0103671	83,40	29,51	56,45
DSR-0103672	99,78	44,84	72,31
DSR-0103673	84,88	39,96	62,42
DSR-0103674	83,29	34,01	58,65
DSR-0103675	99,22	29,34	64,28
DSR-0103676	64,38	23,73	44,05
DSR-0103677	51,87	24,82	38,35
DSR-0103678	70,56	35,53	53,04
DSR-0103679	79,19	32,90	56,04
DSR-0103680	103,63	46,59	75,11
DSR-0103681	98,95	35,54	67,25
DSR-0103682	95,93	43,35	69,64

DSR-0103683	111,14	41,92	76,53
DSR-0103684	67,35	22,54	44,94
DSR-0103685	87,97	36,12	62,04
DSR-0103686	74,84	32,95	53,89
DSR-0103687	81,79	33,64	57,72
DSR-0103688	74,17	32,59	53,38
DSR-0103689	90,01	45,48	67,74
DSR-0103690	65,87	25,32	45,60
DSR-0103691	69,30	20,54	44,92
DSR-0103692	39,94	15,41	27,67
DSR-0103693	70,06	29,35	49,71
DSR-0103694	69,30	24,83	47,06
DSR-0103695	43,59	14,69	29,14
DSR-0103696	78,91	31,55	55,23
DSR-0103697	52,11	27,05	39,58
DSR-0103698	41,79	16,15	28,97
DSR-0103699	68,66	25,37	47,02
DSR-0103700	58,64	25,97	42,31
DSR-0103701	80,77	35,14	57,95
DSR-0103702	73,89	41,99	57,94
DSR-0103703	48,04	17,70	32,87

DSR-0103704	82,37	29,66	56,01
DSR-0103705	62,43	27,04	44,74
DSR-0103706	51,27	30,14	40,70
DSR-0103707	119,74	36,93	78,34
DSR-0103708	113,84	31,53	72,68
DSR-0103709	71,60	41,56	56,58
DSR-0103710	89,21	49,08	69,15
DSR-0103711	39,94	15,34	27,64

[1058] La **Tabla 11** muestra el % de ARNm de INHBE humano restante en el tratamiento con ARNip 100 nM en hepatocitos humanos primarios en relación con el control de SFRS9 humano. N = 2. N.D.: No determinado.

	100nM		
ARNip	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-1	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-2	Media
DSR-0103433	110,73	82,72	96,73
DSR-0103434	137,42	92,93	115,17
DSR-0103435	105,88	101,06	103,47
DSR-0103436	108,07	67,65	87,86
DSR-0103437	115,07	95,03	105,05
DSR-0103438	87,34	69,46	78,40
DSR-0103439	102,53	104,96	103,74
DSR-0103440	104,30	89,55	96,93

DSR-0103441	69,66	71,45	70,56
DSR-0103442	62,41	53,19	57,80
DSR-0103443	99,38	81,03	90,20
DSR-0103444	81,38	67,74	74,56
DSR-0103445	117,88	108,91	113,40
DSR-0103446	141,60	104,66	123,13
DSR-0103447	96,87	109,97	103,42
DSR-0103448	110,97	109,69	110,33
DSR-0103449	80,97	84,72	82,85
DSR-0103450	88,01	73,20	80,60
DSR-0103451	98,22	94,69	96,46
DSR-0103452	98,90	87,77	93,33
DSR-0103453	111,88	95,05	103,46
DSR-0103454	93,03	102,82	97,93
DSR-0103455	112,76	78,28	95,52
DSR-0103456	87,62	82,22	84,92
DSR-0103457	64,41	66,18	65,29
DSR-0103458	120,03	82,41	101,22
DSR-0103459	117,19	108,96	113,07
DSR-0103460	112,70	104,34	108,52
DSR-0103461	116,97	99,39	108,18

DSR-0103462	113,63	113,80	113,71
DSR-0103463	107,26	87,10	97,18
DSR-0103464	101,47	82,25	91,86
DSR-0103465	99,13	107,45	103,29
DSR-0103466	92,89	76,16	84,53
DSR-0103467	124,76	96,58	110,67
DSR-0103468	108,49	90,70	99,59
DSR-0103469	107,66	77,62	92,64
DSR-0103470	88,76	97,19	92,97
DSR-0103471	112,81	66,25	89,53
DSR-0103472	87,33	73,83	80,58
DSR-0103473	78,56	70,70	74,63
DSR-0103474	42,19	30,09	36,14
DSR-0103475	86,90	64,97	75,93
DSR-0103476	36,48	28,63	32,56
DSR-0103477	99,42	77,27	88,35
DSR-0103478	85,51	70,49	78,00
DSR-0103479	97,91	66,79	82,35
DSR-0103480	91,92	82,32	87,12
DSR-0103481	13,44	13,88	13,66
DSR-0103482	43,35	37,97	40,66

DSR-0103483	52,25	41,93	47,09
DSR-0103484	33,49	35,97	34,73
DSR-0103485	17,08	13,47	15,28
DSR-0103486	72,16	60,50	66,33
DSR-0103487	102,19	77,59	89,89
DSR-0103488	81,55	72,36	76,96
DSR-0103489	43,46	41,91	42,68
DSR-0103490	45,20	38,32	41,76
DSR-0103491	115,17	97,50	106,34
DSR-0103492	74,35	55,20	64,77
DSR-0103493	83,49	100,62	92,05
DSR-0103494	86,32	90,20	88,26
DSR-0103495	110,31	83,39	96,85
DSR-0103496	96,81	80,86	88,83
DSR-0103497	92,11	84,79	88,45
DSR-0103498	107,22	92,83	100,02
DSR-0103499	82,11	72,65	77,38
DSR-0103500	68,88	68,23	68,56
DSR-0103501	75,01	79,08	77,04
DSR-0103502	45,47	46,16	45,81
DSR-0103503	95,27	86,08	90,68

DSR-0103504	71,30	65,01	68,15
DSR-0103505	60,39	70,80	65,59
DSR-0103506	144,48	111,36	127,92
DSR-0103507	108,81	93,29	101,05
DSR-0103508	97,43	105,91	101,67
DSR-0103509	100,80	104,84	102,82
DSR-0103510	109,38	92,77	101,08
DSR-0103511	121,39	113,00	117,20
DSR-0103512	105,01	96,49	100,75
DSR-0103513	101,92	104,67	103,29
DSR-0103514	51,21	44,96	48,08
DSR-0103515	107,41	91,36	99,38
DSR-0103516	103,94	88,75	96,34
DSR-0103517	73,83	78,76	76,29
DSR-0103518	51,82	52,69	52,26
DSR-0103519	87,95	72,77	80,36
DSR-0103520	85,97	89,87	87,92
DSR-0103521	108,12	105,13	106,62
DSR-0103522	43,82	32,00	37,91
DSR-0103523	59,74	50,91	55,32
DSR-0103524	94,58	76,42	85,50

DSR-0103525	63,95	51,87	57,91
DSR-0103526	83,70	77,22	80,46
DSR-0103527	42,45	48,29	45,37
DSR-0103528	80,77	88,84	84,80
DSR-0103529	65,24	58,30	61,77
DSR-0103530	92,65	111,86	102,26
DSR-0103531	70,34	94,33	82,34
DSR-0103532	85,35	105,47	95,41
DSR-0103533	93,92	484,95	289,43
DSR-0103534	90,70	99,09	94,89
DSR-0103535	95,17	107,19	101,18
DSR-0103536	82,76	120,80	101,78
DSR-0103537	116,77	111,43	114,10
DSR-0103538	80,24	102,21	91,22
DSR-0103539	87,13	138,02	112,58
DSR-0103540	68,12	65,90	67,01
DSR-0103541	95,95	119,10	107,52
DSR-0103542	73,72	96,26	84,99
DSR-0103543	92,97	114,85	103,91
DSR-0103544	91,32	107,87	99,60
DSR-0103545	76,49	92,23	84,36

DSR-0103546	33,84	40,85	37,35
DSR-0103547	50,86	57,72	54,29
DSR-0103548	70,29	82,37	76,33
DSR-0103549	70,73	92,46	81,60
DSR-0103550	90,63	110,48	100,55
DSR-0103551	74,68	86,07	80,38
DSR-0103552	84,42	79,73	82,08
DSR-0103553	99,03	124,69	111,86
DSR-0103554	100,25	107,26	103,75
DSR-0103555	95,90	114,78	105,34
DSR-0103556	102,11	92,49	97,30
DSR-0103557	93,23	108,24	100,74
DSR-0103558	92,44	98,00	95,22
DSR-0103559	80,82	97,15	88,98
DSR-0103560	61,94	57,05	59,50
DSR-0103561	106,36	112,87	109,62
DSR-0103562	58,69	72,83	65,76
DSR-0103563	22,94	27,30	25,12
DSR-0103564	38,46	45,67	42,07
DSR-0103565	75,45	98,72	87,08
DSR-0103566	82,37	81,62	81,99

DSR-0103567	87,90	115,00	101,45
DSR-0103568	90,96	90,14	90,55
DSR-0103569	105,33	102,98	104,15
DSR-0103570	76,34	82,35	79,34
DSR-0103571	99,34	120,34	109,84
DSR-0103572	87,12	92,76	89,94
DSR-0103573	81,00	90,83	85,91
DSR-0103574	92,86	95,20	94,03
DSR-0103575	102,63	102,44	102,53
DSR-0103576	97,56	101,50	99,53
DSR-0103577	116,96	111,51	114,24
DSR-0103578	77,14	91,94	84,54
DSR-0103579	101,25	97,83	99,54
DSR-0103580	88,42	95,09	91,75
DSR-0103581	95,90	93,03	94,46
DSR-0103582	13,77	13,91	13,84
DSR-0103583	49,23	51,10	50,17
DSR-0103584	51,33	50,78	51,06
DSR-0103585	71,84	75,20	73,52
DSR-0103586	78,26	92,46	85,36
DSR-0103587	84,86	92,37	88,62

DSR-0103588	57,32	65,63	61,47
DSR-0103589	73,00	91,18	82,09
DSR-0103590	91,93	94,00	92,97
DSR-0103591	67,40	79,65	73,52
DSR-0103592	74,30	77,94	76,12
DSR-0103593	36,27	41,76	39,02
DSR-0103594	71,29	86,32	78,80
DSR-0103595	85,81	92,16	88,98
DSR-0103596	74,66	79,40	77,03
DSR-0103597	78,90	78,27	78,59
DSR-0103598	78,66	76,81	77,74
DSR-0103599	118,81	111,83	115,32
DSR-0103600	81,39	84,58	82,98
DSR-0103601	46,51	59,01	52,76
DSR-0103602	83,76	87,36	85,56
DSR-0103603	86,37	96,44	91,40
DSR-0103604	61,20	72,09	66,64
DSR-0103605	44,95	43,19	44,07
DSR-0103606	66,89	66,12	66,51
DSR-0103607	89,20	85,05	87,13
DSR-0103608	60,65	56,14	58,40

DSR-0103609	54,84	50,20	52,52
DSR-0103610	78,91	72,79	75,85
DSR-0103611	85,19	85,67	85,43
DSR-0103612	101,61	112,16	106,89
DSR-0103613	85,61	85,70	85,66
DSR-0103614	72,29	83,79	78,04
DSR-0103615	28,70	21,51	25,11
DSR-0103616	45,62	43,15	44,39
DSR-0103617	58,72	59,73	59,22
DSR-0103618	93,43	110,56	102,00
DSR-0103619	80,67	64,58	72,63
DSR-0103620	33,73	24,75	29,24
DSR-0103621	25,13	18,61	21,87
DSR-0103622	61,27	46,37	53,82
DSR-0103623	51,19	43,73	47,46
DSR-0103624	84,35	59,40	71,88
DSR-0103625	58,41	49,12	53,77
DSR-0103626	70,65	55,12	62,88
DSR-0103627	46,65	32,23	39,44
DSR-0103628	63,47	40,89	52,18
DSR-0103629	33,59	25,94	29,77

DSR-0103630	24,18	17,45	20,82
DSR-0103631	24,50	18,90	21,70
DSR-0103632	37,83	29,14	33,49
DSR-0103633	25,80	20,04	22,92
DSR-0103634	34,71	27,60	31,16
DSR-0103635	79,99	55,94	67,96
DSR-0103636	63,58	48,86	56,22
DSR-0103637	18,78	14,85	16,81
DSR-0103638	13,73	9,25	11,49
DSR-0103639	20,03	13,35	16,69
DSR-0103640	59,21	46,45	52,83
DSR-0103641	63,15	55,75	59,45
DSR-0103642	76,82	52,95	64,89
DSR-0103643	82,26	70,42	76,34
DSR-0103644	85,27	67,08	76,18
DSR-0103645	88,93	69,31	79,12
DSR-0103646	89,54	75,43	82,48
DSR-0103647	77,73	63,61	70,67
DSR-0103648	95,48	67,32	81,40
DSR-0103649	91,31	72,30	81,80
DSR-0103650	86,92	65,07	75,99

DSR-0103651	83,21	62,86	73,03
DSR-0103652	46,97	29,92	38,45
DSR-0103653	63,71	53,70	58,71
DSR-0103654	61,80	50,74	56,27
DSR-0103655	75,08	66,76	70,92
DSR-0103656	34,21	28,16	31,18
DSR-0103657	77,77	52,77	65,27
DSR-0103658	76,61	57,58	67,09
DSR-0103659	53,80	42,38	48,09
DSR-0103660	75,46	51,29	63,37
DSR-0103661	59,46	55,74	57,60
DSR-0103662	97,09	75,54	86,32
DSR-0103663	98,71	64,55	81,63
DSR-0103664	87,04	63,93	75,48
DSR-0103665	83,96	61,91	72,93
DSR-0103666	56,32	48,06	52,19
DSR-0103667	73,18	60,99	67,08
DSR-0103668	85,73	64,20	74,97
DSR-0103669	74,56	50,80	62,68
DSR-0103670	106,73	76,18	91,45
DSR-0103671	76,16	56,35	66,25

DSR-0103672	89,78	73,70	81,74
DSR-0103673	86,53	73,55	80,04
DSR-0103674	50,22	40,41	45,31
DSR-0103675	62,74	42,73	52,73
DSR-0103676	45,30	32,20	38,75
DSR-0103677	40,07	30,56	35,32
DSR-0103678	52,53	42,20	47,36
DSR-0103679	71,02	54,20	62,61
DSR-0103680	78,47	61,34	69,90
DSR-0103681	73,53	66,12	69,82
DSR-0103682	93,87	79,13	86,50
DSR-0103683	88,36	60,69	74,53
DSR-0103684	41,84	32,98	37,41
DSR-0103685	71,15	56,09	63,62
DSR-0103686	60,13	44,41	52,27
DSR-0103687	71,08	54,20	62,64
DSR-0103688	52,04	46,68	49,36
DSR-0103689	66,03	58,22	62,13
DSR-0103690	39,77	34,24	37,01
DSR-0103691	39,10	25,49	32,29
DSR-0103692	28,05	20,07	24,06

DSR-0103693	37,59	34,29	35,94
DSR-0103694	40,99	30,59	35,79
DSR-0103695	23,83	19,16	21,50
DSR-0103696	59,04	43,99	51,52
DSR-0103697	35,74	37,25	36,50
DSR-0103698	26,95	23,72	25,34
DSR-0103699	37,13	28,04	32,59
DSR-0103700	46,41	30,82	38,61
DSR-0103701	74,23	64,89	69,56
DSR-0103702	50,53	38,57	44,55
DSR-0103703	28,37	23,82	26,10
DSR-0103704	56,50	43,33	49,91
DSR-0103705	52,00	43,05	47,52
DSR-0103706	67,35	59,73	63,54
DSR-0103707	93,89	60,28	77,09
DSR-0103708	75,66	50,16	62,91
DSR-0103709	75,78	51,08	63,43
DSR-0103710	61,34	56,99	59,16
DSR-0103711	21,59	16,66	19,12

[1059] La **Tabla 12** muestra el % de ARNm de INHBE humano restante en el tratamiento con ARNip 150, 50 y 15 nM en hepatocitos humanos primarios en relación con el control de SFRS9 humano. N = 2. N.D.: No determinado.

	150nM			50nM		
ARNip	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-1	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-2	Media	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-1	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-2	Media
DSR-0102657	90,27	79,70	84,98	110,75	92,33	101,54
DSR-0104067	14,88	13,41	14,15	23,16	18,05	20,60
DSR-0104068	9,81	9,73	9,77	12,77	12,63	12,70
DSR-0104069	17,97	20,51	19,24	20,62	21,57	21,09
DSR-0104070	23,33	24,16	23,75	24,70	25,13	24,91
DSR-0104071	15,46	14,17	14,81	25,79	19,39	22,59
DSR-0104072	10,03	10,65	10,34	13,52	13,71	13,62
DSR-0104073	28,94	32,98	30,96	31,12	31,83	31,48
DSR-0104074	10,14	14,86	12,50	16,42	18,68	17,55
DSR-0104075	12,26	18,07	15,16	14,09	15,94	15,01
DSR-0104076	30,45	33,58	32,01	26,71	30,13	28,42
DSR-0104077	17,52	17,41	17,47	22,37	18,49	20,43
DSR-0104078	20,87	27,33	24,10	27,35	25,76	26,55
DSR-0104079	24,86	22,83	23,85	27,59	20,76	24,17
DSR-0104080	38,93	42,85	40,89	45,14	43,24	44,19
DSR-0104081	16,05	20,36	18,21	16,35	18,71	17,53
DSR-0104082	22,14	23,22	22,68	22,46	24,08	23,27
DSR-0104083	10,78	14,44	12,61	16,32	15,40	15,86
DSR-0104084	21,89	33,28	27,58	27,94	31,38	29,66

DSR-0104085	18,57	21,65	20,11	23,14	21,91	22,53
DSR-0104086	12,86	12,44	12,65	17,28	12,02	14,65
DSR-0104087	15,27	19,56	17,42	23,71	19,28	21,49
DSR-0104088	36,95	68,68	52,82	40,42	41,91	41,16
DSR-0104089	46,23	67,04	56,63	62,25	58,91	60,58
DSR-0104090	29,87	38,00	33,93	39,04	31,24	35,14
DSR-0104091	16,32	19,85	18,08	22,42	17,71	20,06
DSR-0104092	16,72	25,82	21,27	28,88	22,80	25,84
DSR-0104093	22,63	20,68	21,66	24,71	31,06	27,88
DSR-0104094	23,85	21,81	22,83	24,55	22,70	23,62
DSR-0104095	44,01	44,01	44,01	53,39	40,65	47,02
DSR-0104096	27,47	32,15	29,81	33,34	28,24	30,79
DSR-0104097	18,94	22,28	20,61	21,78	18,75	20,27
DSR-0104098	35,50	34,01	34,75	45,29	41,61	43,45
DSR-0104099	8,05	10,59	9,32	13,24	10,31	11,78
DSR-0104100	34,00	46,93	40,46	49,73	42,49	46,11
DSR-0104101	33,88	33,85	33,87	40,43	48,05	44,24
DSR-0104102	21,35	18,69	20,02	24,55	19,85	22,20
DSR-0104103	29,62	26,40	28,01	34,28	30,40	32,34

ARNip	15nM		
	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-1	% de ARNm restante (hINHBE/hSFRS9)-2	Media

DSR-0102657	93,46	85,51	89,48
DSR-0104067	30,18	28,67	29,43
DSR-0104068	20,33	17,14	18,73
DSR-0104069	30,87	21,09	25,98
DSR-0104070	38,79	36,83	37,81
DSR-0104071	37,08	46,95	42,02
DSR-0104072	27,48	30,05	28,77
DSR-0104073	42,28	45,90	44,09
DSR-0104074	21,61	24,28	22,95
DSR-0104075	18,38	23,06	20,72
DSR-0104076	29,14	90,07	59,61
DSR-0104077	26,62	24,11	25,36
DSR-0104078	34,36	36,20	35,28
DSR-0104079	25,17	39,65	32,41
DSR-0104080	58,16	55,34	56,75
DSR-0104081	27,98	24,69	26,33
DSR-0104082	26,67	25,32	25,99
DSR-0104083	25,63	22,79	24,21
DSR-0104084	40,12	43,66	41,89
DSR-0104085	22,17	21,32	21,75
DSR-0104086	21,41	17,63	19,52

DSR-0104087	31,71	27,09	29,40
DSR-0104088	56,88	44,28	50,58
DSR-0104089	56,05	58,48	57,26
DSR-0104090	40,30	43,89	42,09
DSR-0104091	25,47	29,65	27,56
DSR-0104092	31,98	38,20	35,09
DSR-0104093	25,24	25,45	25,35
DSR-0104094	36,91	27,25	32,08
DSR-0104095	38,55	38,38	38,46
DSR-0104096	39,02	29,02	34,02
DSR-0104097	20,48	23,19	21,84
DSR-0104098	53,12	45,17	49,15
DSR-0104099	15,79	14,79	15,29
DSR-0104100	66,76	50,57	58,66
DSR-0104101	44,14	38,94	41,54
DSR-0104102	27,23	25,48	26,35
DSR-0104103	32,43	30,82	31,62

[1060] **Tabla 13** IC50 de inactivación del ARNm de INHBE humano en hepatocitos humanos primarios.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%
DSR-0104069	0,47	0,23 a 0,94
DSR-0104072	1,75	0,90 a 3,41

DSR-0104074	1,01	0,46 a 2,20
DSR-0104075	0,41	0,15 a 1,07
DSR-0104077	0,93	0,51 a 1,74
DSR-0104081	0,56	0,25 a 1,25
DSR-0104071	2,73	0,86 a 7,50
DSR-0104083	0,48	0,24 a 0,97
DSR-0104086	1,64	0,80 a 3,39
DSR-0104091	3,74	2,18 a 6,39
DSR-0104097	2,01	0,96 a 4,17
DSR-0104099	2,50	0,49 a 8,71
DSR-0104102	2,42	1,56 a 3,74
DSR-0104068	0,93	0,57 a 1,51

[1061] **Tabla 14** IC50 de inactivación del ARNm de INHBE humano en hepatocitos humanos primarios, basado en el mismo protocolo experimental pero llevado a cabo como un experimento independiente.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%
DSR-0104159	1,17	0,43 a 3,59
DSR-0104291	0,97	0,47 a 2,02
DSR-0104293	0,64	0,28 a 1,50

[1062] **Tabla 15** IC50 de inactivación del ARNm de INHBE de primate no humano (PNH) en hepatocitos primarios de PNH.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%
DSR-0104069	1,26	N.D. a 9,53
DSR-0104075	1,77	0,65 a 4,53
DSR-0104077	1,95	0,38 a 8,43
DSR-0104102	3,14	0,95 a 10,25
DSR-0104099	3,93	1,02 a 12,44
DSR-0104083	4,31	1,558 a 10,88
DSR-0104068	4,73	1,52 a 12,86

DSR-0104071	8,47	2,94 a 24,42
DSR-0104072	8,51	4,04 a 18,33
DSR-0104091	11,32	3,70 a 35,90

Tabla 16 IC50 de inactivación del ARNm de INHBE humano en hepatocitos humanos primarios.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%
DSR-0103633	2,11	1,05 a 4,28
DSR-0104083	0,42	0,26 a 0,67
DSR-0103563	0,92	0,32 a 2,86
DSR-0104074	0,59	0,26 a 1,37
DSR-0103615	4,84	2,93 a 7,94
DSR-0104077	1,44	0,88 a 2,33
DSR-0103476	3,99	1,60 a 9,48
DSR-0104070	1,31	0,80 a 2,15
DSR-0103693	4,40	1,54 a 11,63
DSR-0104092	3,76	2,30 a 6,17
DSR-0103605	5,40	2,96 a 9,79
DSR-0104076	2,44	1,11 a 5,26
DSR-0103629	5,17	2,91 a 9,08
DSR-0104080	12,36	3,16 a 49,95
DSR-0103677	4,13	1,95 a 8,67
DSR-0104089	5,44	1,03 a 29,44
DSR-0103474	4,95	1,17 a 15,97
DSR-0104069	1,04	0,59 a 1,82
DSR-0104067	1,76	0,93 a 3,24
DSR-0104068	0,99	0,44 a 2,13
DSR-0103582	1,49	0,71 a 3,15
DSR-0104075	1,13	0,54 a 2,45
DSR-0103631	1,97	1,09 a 3,63
DSR-0104082	1,12	0,19 a 8,64

EJEMPLO 3. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos in vitro en hepatocitos primarios de ratón

[1063] Se diseñaron y construyeron varios ARNip para INHBE de ratón. Se probaron varios ARNip *in vitro* en hepatocitos primarios de ratón en una o un intervalo de concentraciones. Protocolo de ejemplo para la determinación *in vitro* de la actividad de ARNip en hepatocitos primarios de ratón: Para la determinación de la actividad de los ARNip, los ARNip a una concentración específica se administraron de forma gimnótica a hepatocitos primarios colocados en placas de 96 pocillos, con 10,000 células/pocillo. Después de 48 horas de tratamiento, el ARN total se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega). la

producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad). Para el ARNm de INHBE de ratón, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mm03023993_m1. Se usó HPRT como normalizador (Forward 5'CAAACTTTGCTTTCCCTGGTT3', Reverse 5'TGGCCTGTATCCAACACTTC3', Sonda 5'/5HEX/ACCAGCAAG/Zen/CTTGCAACCTTAACC/3IABkFQ/3'. los niveles de inactivación de ARNm se calcularon como % de ARNm restante con respecto al tratamiento simulado.

[1064] La **Tabla 17** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante en el tratamiento con ARNip 150 o 50 nM en hepatocitos primarios de ratón en relación con el control de HPRT de ratón. N = 2. N.D.: No determinado

	150nM			50nM		
ARNip	% de ARNm restante (mINHBE/mHPRT)-1	% de ARNm restante (mINHBE/mHPRT)-2	Media	% de ARNm restante (mINHBE/mHPRT)-1	% de ARNm restante (mINHBE/mHPRT)-2	Media
DSR-0103591	76,53	66,56	71,55	93,99	64,75	79,37
DSR-0103582	52,54	34,11	43,32	35,22	35,32	35,27
DSR-0103552	49,13	72,16	60,65	66,45	57,91	62,18
DSR-0103696	68,99	72,38	70,69	78,50	49,13	63,82
DSR-0103590	99,50	97,95	98,72	108,34	90,39	99,36
DSR-0103581	100,13	82,73	91,43	90,31	112,06	101,18
DSR-0103540	100,03	105,83	102,93	110,04	97,25	103,64
DSR-0103611	121,55	136,29	128,92	118,81	133,02	125,91
DSR-0103589	115,89	101,77	108,83	113,10	83,92	98,51
DSR-0103579	115,56	133,44	124,50	109,93	121,60	115,76
DSR-0103497	98,29	84,48	91,39	132,53	118,54	125,54
DSR-0103610	118,46	153,24	135,85	116,89	148,07	132,48

DSR-0103588	100,77	113,10	106,93	101,11	132,64	116,88
DSR-0103578	93,59	108,54	101,07	97,68	119,92	108,80
DSR-0103477	113,15	91,42	102,28	99,91	112,87	106,39
DSR-0103609	139,66	136,36	138,01	154,50	149,45	151,97
DSR-0103587	123,18	117,82	120,50	124,83	137,93	131,38
DSR-0103560	94,13	92,58	93,36	117,23	111,81	114,52
DSR-0103475	102,48	90,25	96,37	135,63	127,10	131,36
DSR-0103608	100,76	110,86	105,81	84,64	130,44	107,54
DSR-0103586	94,27	111,91	103,09	99,79	119,07	109,43
DSR-0103559	92,77	106,17	99,47	91,79	112,54	102,17
DSR-0103474	48,30	52,30	50,30	68,40	80,17	74,29
DSR-0103607	104,34	110,80	107,57	115,73	118,41	117,07
DSR-0103585	87,39	115,33	101,36	90,95	117,42	104,19
DSR-0103558	114,55	125,03	119,79	112,18	120,35	116,27
DSR-0103466	96,70	95,74	96,22	121,03	125,31	123,17
DSR-0103606	58,62	75,32	66,97	65,63	74,83	70,23
DSR-0103584	57,24	62,28	59,76	55,50	63,07	59,28
DSR-0103557	75,84	82,60	79,22	70,48	86,73	78,60
DSR-0103465	57,89	83,44	70,66	71,46	87,29	79,37

[1065] **Tabla 18** IC50 de inactivación del ARNm de INHBE de ratón en hepatocitos primarios de ratón.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%

DSR-0104067	7,98	2,63 a 23,06
DSR-0104068	3,56	2,00 a 6,28

[1066] **Tabla 19** IC50 de inactivación del ARNm de INHBE de ratón en hepatocitos primarios de ratón.

ARNip	IC50(nM)	IC del 95%
DSR-0104068	3,63	2,10 a 6,23
DSR-0104108	2,02	0,46 a 8,22

EJEMPLO 4. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos *in vivo*

[1067] Determinación in vivo de la actividad de ARNip de INHBE de ratón: Todos los procedimientos con animales se realizaron bajo las pautas de IACUC. Para evaluar la potencia y la exposición hepática de los oligonucleótidos y composiciones proporcionados, los ratones C57BL/6 macho de 8-10 semanas de edad se dosificaron a 3 o 10 mg/kg a la concentración de oligonucleótido deseada el día 0 mediante administración subcutánea. Los animales se sacrificaron el día 7 (en estado alimentado) o el día 14 (después de ayunar durante la noche) mediante asfixia con CO_2 seguida de toracotomía y recolección de sangre terminal. Después de la perfusión cardíaca con PBS, las muestras de hígado se recolectaron y se congelaron rápidamente en hielo seco. El ARN total del hígado se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega), después de la lisis del tejido con TRIzol y bromocloropropano. la producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad).). Para el ARNm de INHBE de ratón, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mm03023993_m1. Se usó HPRT como normalizador (Forward 5'CAAACTTTGCTTTCCCTGGTT3', Reverse 5'TGGCCTGTATCCAACACTTC3', Sonda 5'/5HEX/ACCAGCAAG/Zen/CTTGCAACCTTAACC/3IABkFQ/3' K. La acumulación de oligonucleótidos en el hígado se determinó mediante ELISA híbrido. El perfil lipídico sérico se midió en Charles River Laboratories.

[1068] Ensayo de inmunoprecipitación Ago2: Se lisaron los tejidos en amortiguador de lisis Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, NaCl 200 mM, Triton X-100 al 0,5%, EDTA 2 mM, 1 mg/ml de heparina) con inhibidor de proteasa (Sigma-Aldrich). La concentración de lisado se midió con un kit de proteína BCA (kit de ensayo de proteína Pierce BCA o kit de ensayo de proteína Bradford). El anticuerpo anti-Ago2 se adquirió de Wako Chemicals. La IgG de ratón de control fue de eBioscience. Se utilizaron Dynabeads (Invitrogen) para precipitar los anticuerpos. El ARNip asociado a Ago2 y el miR122 endógeno se midieron mediante Stem-Loop RT seguido de

análisis de PCR TaqMan utilizando miARN Taqman y el kit de ensayo de ARNip (Thermo Fisher) según los métodos del fabricante.

[1069] La **Tabla 20** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante con respecto al control de PBS en el hígado 7 días y 14 días después de la dosificación. N = 5. N.D.: No determinado.

Semana 1							
		DSR-0102657		DSR-0104067			
PBS		10mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
1	78,96	6	145,41	11	96,44	16	64,73
2	151,40	7	204,85	12	141,39	17	40,71
3	105,01	8	121,18	13	134,21	18	71,65
4	111,93	9	153,95	14	94,45	19	60,36
5	52,69	10	169,11	15	167,85	20	63,73
Media	100,00	Media	158,90	Media	126,87	Media	60,23

Semana 1				semana 2			
DSR-0104068						DSR-0102657	
3 mg/kg		10 mg/kg		PBS		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE

21	75,54	26	64,40	31	159,07	36	111,12
22	70,47	27	73,66	32	106,96	37	122,28
23	106,24	28	58,27	33	85,36	38	194,87
24	75,49	29	51,75	34	71,55	39	136,48
25	83,30	30	34,82	35	77,06	40	113,31
Media	82,21	Media	56,58	Media	100,00	Media	135,61
Semana 2							
DSR-0104067				DSR-0104068			
3 mg/kg		10 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
41	77,07	46	101,96	51	34,77	56	38,03
42	73,13	47	101,19	52	90,01	57	23,90
43	144,72	48	63,20	53	90,52	58	49,16
44	79,24	49	95,98	54	48,19	59	49,74
45	76,95	50	83,41	55	130,80	60	74,66
Media	90,22	Media	89,15	Media	78,86	Media	47,10

[1070] **Tabla 21** Carga de Ago2 de la cadena guía con respecto a miR-122 en la cohorte de ratones tratados con 10 mg/kg 7 días y 14 días después de la dosis. N=3

Día 7				
Ct: mINHBE/Ago2	Ct: miR-122/Ago2	Ct: mINHBE/IgG	Ct: miR-122/IgG	Relativa a mINHBE/miR-122

PBS-1	27,56	18,14	27,42	27,21	0,0016885
PBS-2	27,53	17,53	27,05	27,21	0,000874
PBS-3	27,12	19,66	27,4	26,94	0,0078125
DSR-0104067-1	18,73	18,74	26,46	28,36	0,2698071
DSR-0104067-2	18,42	18,16	26,64	28,45	0,2381595
DSR-0104067-3	19,00	17,59	26,79	27,92	0,1719427
DSR-0104068-1	17,36	18,12	26,23	29,45	0,1817466
DSR-0104068-2	16,60	18,31	25,91	29,84	0,2146414
DSR-0104068-3	16,39	18,19	26,23	30,17	0,2268798
			Día 14		
PBS-4	26,75	19,05	27,38	29,92	0,0008269
PBS-5	26,95	20,05	27,24	30,57	0,0008327
PBS-6	27,49	20,87	27,17	31,16	0,0006398
DSR-0104067-4	20,22	19,12	26,57	28,13	0,1582196
DSR-0104067-5	18,03	17,37	26,55	27,63	0,2993697
DSR-0104067-6	19,12	17,71	27,21	27,77	0,255253
DSR-0104068-4	17,7	18,11	25,94	28,04	0,3099269
DSR-0104068-5	16,95	17,85	25,8	28,04	0,3950207
DSR-0104068-6	17,02	18,1	25,8	27,44	0,6783022

La **Tabla 22** muestra la acumulación de la cadena antisentido en el tejido hepático. N = 5. N.D.: No determinado.

Semana 1							
		DSR-0102657		DSR-0104067			
PBS		10mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)

1	0,00	6	2,55	11	1,44	16	3,80
2	0,00	7	2,86	12	1,10	17	4,17
3	0,00	8	2,69	13	1,31	18	4,09
4	0,00	9	2,67	14	1,52	19	3,37
5	0,00	10	2,82	15	1,30	20	3,64
Media	0,00	Media	2,72	Media	1,33	Media	3,81

Semana 1				Semana 2			
	DSR-0104068					DSR-0102657	
3 mg/kg		10 mg/kg		PBS		10 mg/kg	
Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)
21	4,70	26	8,05	31	0,00	36	2,46
22	5,70	27	8,65	32	0,00	37	2,89
23	5,45	28	9,73	33	0,00	38	2,64
24	6,13	29	9,25	34	0,00	39	3,22
25	5,92	30	9,25	35	0,00	40	2,93
Media	5,58	Media	8,99	Media	0,00	Media	2,83

Semana 2							
DSR-0104067					DSR-0104068		
3 mg/kg		10 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)	Núm. de animal	Cadena antisentido (µg/g de tejido)
41	0,52	46	2,08	51	4,85	56	8,42
42	0,57	47	1,81	52	5,83	57	9,31
43	0,76	48	1,53	53	5,58	58	8,69
44	0,96	49	2,00	54	6,23	59	8,12
45	0,71	50	2,10	55	5,92	60	7,98
Media	0,70	Media	1,91	Media	5,68	Media	8,50

EJEMPLO 5. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos *in vivo*

[1071] Determinación in vivo de la actividad y eficacia de ARNip de INHBE de ratón: Todos los procedimientos con animales se realizaron bajo las pautas de IACUC. Para evaluar la eficacia de los oligonucleótidos y composiciones proporcionados, se adquirieron ratones macho DIO C57BL/6 de The Jackson

Laboratory. Al llegar, estos ratones tenían 13 semanas de edad y se mantuvieron con una dieta alta en grasas durante 7 semanas. Los ratones en la dieta de comida a la misma edad se utilizaron como control. Después de llegar, los ratones se mantuvieron con la misma dieta. Después de la aclimatación, los ratones con HFD se asignaron al azar en función del peso corporal. A partir del día 0, los ratones se dosificaron con PBS o el oligonucleótido deseado a 10 mg/kg cada semana mediante administración subcutánea. Los animales se sacrificaron el día 35 o el día 56 después de ayunar durante la noche mediante asfixia con CO_2 seguida de toracotomía y recolección de sangre terminal. Después de la perfusión cardíaca con PBS, las muestras de hígado se recolectaron y se congelaron rápidamente en hielo seco. El ARN total del hígado se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega), después de la lisis del tejido con TRIzol y bromocloropropano. la producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad). Para el ARNm de INHBE de ratón, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mm03023993_m1. Se usó HPRT como normalizador (Forward 5'CAAACTTTGCTTTCCCTGGTT3', Reverse 5'TGGCCTGTATCCAACACTTC3', Sonda 5'/5HEX/ACCAGCAAG/Zen/CTTGCAACCTTAACC/3IABkFQ/3'. El perfil lipídico sérico se midió en Charles River Laboratories. Los cambios en la masa grasa se midieron en el tejido adiposo blanco mesentérico (mesWAT), el tejido adiposo blanco epididimario (epiWAT), el tejido adiposo blanco inguinal (ingWAT) y el tejido adiposo marrón interescapular (iBAT).

[1072] La **Tabla 23** muestra el peso corporal semanal previo a la dosificación del ratón

		Peso corporal (g)					
Núm. de animal	Artículo de prueba/ dieta	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35
1	PBS/dieta de comida	28,3	30	29,3	29,9	30,9	30
2	PBS/dieta de comida	28,4	29,3	28,9	29,8	30,4	30,8
3	PBS/dieta de comida	30,4	31	30,9	31	32,2	31,9
4	PBS/dieta de comida	29,2	29,2	29,9	29,8	31,2	31,4
5	PBS/dieta de comida	29,3	30,8	30,4	30,6	31,5	31,6
6	PBS/dieta de comida	29,3	29,4	28,9	29,4	31,1	32,1
7	PBS/dieta de comida	28,6	29,7	29,3	29	31,1	31
8	PBS/dieta de comida	29,1	29,7	29,4	30,2	31,5	31,9
9	PBS/ HFD	37,7	39,4	41,6	44,5	46,2	48,1
10	PBS/ HFD	35	35,3	36,7	39,3	41,1	43,8
11	PBS/ HFD	40,8	43,1	44,5	47	48,2	50,3
12	PBS/ HFD	35,6	37,8	39	41,4	42,5	44,2
13	PBS/ HFD	40,8	42,4	44,4	46,4	47	48,6
14	PBS/ HFD	43,2	44,1	44,5	48,7	50,6	52,5
15	PBS/ HFD	43,6	44,7	46,2	48,6	48,7	50,9

16	PBS/ HFD	33,3	33,8	35	36,2	37,8	39,6
17	DSR-0102657/HFD	41,2	41,3	41,4	42,4	44,3	46,5
18	DSR-0102657/HFD	42,1	43,7	44,9	46,5	47,7	49,4
19	DSR-0102657/HFD	43,4	44,7	45,4	48,4	48,7	50,7
20	DSR-0102657/HFD	35,9	33,9	34,9	35,5	35,1	34,8
21	DSR-0102657/HFD	31,8	31,4	31	31,7	33,1	35
22	DSR-0102657/HFD	34,5	36,6	36,5	38,2	39,8	40,9
23	DSR-0102657/HFD	40	39,3	39,4	42	44,7	45,7
24	DSR-0102657/HFD	39,1	39,4	40,1	41,8	41,8	41,8
25	DSR-0104068/HFD	42,2	42,3	41,4	41,1	42,1	43,4
26	DSR-0104068/HFD	37,9	37	36	35,8	35,9	36,7
27	DSR-0104068/HFD	35,9	37,3	37,3	37,8	38,9	40,3
28	DSR-0104068/HFD	33,7	35	35,4	35,5	36,7	37,8
29	DSR-0104068/HFD	36,6	37,5	38,1	38,2	38,5	39,9
30	DSR-0104068/HFD	41,4	41,2	41,1	40,7	40,5	40,9
31	DSR-0104068/HFD	38,8	38,9	38	37,4	36,1	37,2
32	DSR-0104068/HFD	40,5	41,4	39,2	38,2	39	40,7

[1073] La **Tabla 24** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante con respecto al control de PBS en el hígado el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
1	132,55	9	97,08	17	131,31	25	51,49
2	70,01	10	114,66	18	140,25	26	41,10
3	99,38	11	121,73	19	128,88	27	43,72
4	95,24	12	93,73	20	80,24	28	43,90
5	131,64	13	84,69	21	168,69	29	40,67
6	108,26	14	119,39	22	116,06	30	45,65
7	60,70	15	140,03	23	119,99	31	25,25
8	102,22	16	100,98	24	123,34	32	39,23
Media	100,00	Media	109,03	Media	126,09	Media	41,38

[1074] La **Tabla 25** muestra el peso del hígado en gramos el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)
1	0,96	9	1,52	17	1,16	25	2,86
2	1,04	10	1,27	18	1,27	26	1,8
3	1,15	11	2,05	19	1,46	27	2,1
4	1,1	12	1,44	20	1,12	28	1,78
5	1,13	13	1,54	21	1,12	29	1,75
6	1,19	14	2,08	22	1,04	30	2,48
7	1,1	15	2,18	23	1,02	31	1,9
8	1,08	16	1,12	24	1,06	32	2,3
Media	1,09	Media	1,65	Media	1,16	Media	2,12

[1075] La **Tabla 26** muestra el peso de epiWAT en gramos el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)
1	0,73	9	2,08	17	2,28	25	1,09
2	0,81	10	2,25	18	2,14	26	1,03
3	0,63	11	2,32	19	2,09	27	1,61
4	0,49	12	2,31	20	0,72	28	1,68
5	0,87	13	1,72	21	1,01	29	1,58
6	0,74	14	2,19	22	2,12	30	1,21
7	0,73	15	1,82	23	2,26	31	1,26
8	1,01	16	2,23	24	2,27	32	1,47
Media	0,75	Media	2,12	Media	1,86	Media	1,37

[1076] La **Tabla 27** muestra el peso de ingWAT en gramos el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)

1	0,22	9	0,88	17	1,31	25	0,65
2	0,22	10	1,03	18	1,1	26	0,57
3	0,15	11	1,02	19	1,11	27	0,49
4	0,18	12	0,75	20	0,26	28	0,64
5	0,2	13	0,95	21	0,27	29	0,48
6	0,24	14	1,19	22	0,53	30	0,66
7	0,23	15	1,23	23	1,26	31	0,44
8	0,19	16	0,72	24	1,04	32	0,84
Media	0,20	Media	0,97	Media	0,86	Media	0,60

[1077] La **Tabla 28** muestra el peso de mesWAT en gramos el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso mes WAT (g)	Núm. de animal	peso mes WAT (g)	Núm. de animal	peso mes WAT (g)	Núm. de animal	peso mes WAT (g)
1	0,19	9	1,01	17	1,62	25	0,59
2	0,22	10	0,86	18	1,65	26	0,48
3	0,17	11	1,34	19	2,04	27	0,42
4	0,12	12	0,87	20	0,25	28	0,53
5	0,22	13	1,46	21	0,27	29	0,43
6	0,25	14	1,3	22	0,71	30	0,42
7	0,22	15	1,47	23	1,18	31	0,41
8	0,33	16	0,49	24	0,74	32	0,55
Media	0,22	Media	1,10	Media	1,06	Media	0,48

[1078] La **Tabla 29** muestra el peso de iBAT en gramos el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)
1	0,14	9	0,15	17	0,25	25	0,19
2	0,15	10	0,14	18	0,28	26	0,18
3	0,12	11	0,22	19	0,29	27	0,16

4	0,09	12	0,16	20	0,1	28	0,18
5	0,14	13	0,22	21	0,13	29	0,17
6	0,15	14	0,21	22	0,13	30	0,2
7	0,13	15	0,2	23	0,23	31	0,16
8	0,1	16	0,12	24	0,16	32	0,19
Media	0,13	Media	0,18	Media	0,20	Media	0,18

La **Tabla 30** muestra el nivel de colesterol en suero el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	colesterol total sérico (mg/dL)	Núm. de animal	colesterol total sérico (mg/dL)	Núm. de animal	colesterol total sérico (mg/dL)	Núm. de animal	colesterol total sérico (mg/dL)
1	143	9	190	17	174	25	255
2	175	10	200	18	172	26	207
3	154	11	231	19	229	27	187
4	142	12	190	20	130	28	216
5	137	13	164	21	131	29	158
6	157	14	287	22	135	30	280
7	144	15	248	23	162	31	232
8	189	16	209	24	139	32	226
Media	155,13	Media	214,88	Media	159,00	Media	220,13

[1079] La **Tabla 31** muestra el nivel de HDL en suero el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	HDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	HDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	HDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	HDL sérico (mg/dL)
1	64	9	65	17	57	25	70
2	72	10	65	18	57	26	66
3	69	11	65	19	63	27	69
4	66	12	67	20	60	28	68
5	53	13	49	21	57	29	61
6	66	14	77	22	56	30	81
7	67	15	67	23	58	31	75
8	72	16	70	24	54	32	66

Media	66,13	Media	65,63	Media	57,75	Media	69,50

[1080] La **Tabla 32** muestra el nivel de LDL en suero el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	LDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	LDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	LDL sérico (mg/dL)	Núm. de animal	LDL sérico (mg/dL)
1	15	9	24	17	40	25	54
2	25	10	29	18	40	26	36
3	16	11	36	19	59	27	28
4	18	12	25	20	15	28	41
5	20	13	24	21	15	29	22
6	21	14	50	22	19	30	59
7	14	15	39	23	38	31	46
8	27	16	31	24	25	32	48
Media	19,50	Media	32,25	Media	31,38	Media	41,75

[1081] La **Tabla 33** muestra el nivel de TG en suero el día 35.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	TG sérico (mg/dL)	Núm. de animal	TG sérico (mg/dL)	Núm. de animal	TG sérico (mg/dL)	Núm. de animal	TG sérico (mg/dL)
1	116	9	147	17	146	25	151
2	147	10	161	18	154	26	168
3	118	11	127	19	200	27	146
4	148	12	177	20	125	28	153
5	205	13	104	21	210	29	138
6	203	14	133	22	173	30	146
7	156	15	125	23	167	31	153
8	126	16	168	24	156	32	134
Media	152,38	Media	142,75	Media	166,38	Media	148,63

[1082] La **Tabla 34** muestra el peso corporal semanal previo a la dosificación del ratón.

		Peso corporal (g)					
Núm. de animal	Artículo de prueba/ dieta	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35
33	PBS/dieta de comida	27,6	29,1	30,1	30,4	31,1	31,5
34	PBS/dieta de comida	28,9	29,5	30,4	30,2	30,1	31,1
35	PBS/dieta de comida	28,0	29,4	29,9	31,5	32,4	32,0
36	PBS/dieta de comida	27,6	29,3	30,4	30,6	31,2	31,7
37	PBS/dieta de comida	30,4	31,8	32,2	32,5	33,1	34,8

38	PBS/dieta de comida	28,3	29,9	30,3	30,3	30,3	31,3
39	PBS/dieta de comida	29,6	30,3	30,9	31,5	34,4	33,8
40	PBS/dieta de comida	30,0	31,7	32,1	32,3	32,8	33,9
41	PBS/ HFD	35,3	35,6	37,5	38,1	38,2	39,1
42	PBS/ HFD	41,7	43,2	44,4	45,0	45,5	45,5
43	PBS/ HFD	37,1	37,6	39,5	41,5	42,8	44,0
44	PBS/ HFD	32,4	34,3	36,0	36,6	37,1	39,3
45	PBS/ HFD	39,7	40,0	40,6	41,1	42,8	45
46	PBS/ HFD	40,5	40,9	41,4	43,7	45,3	46,8
47	PBS/ HFD	43,0	43,5	45,5	46,7	47,7	49,1
48	PBS/ HFD	42,5	42,5	43,1	45,0	46,5	47,0
49	DSR-0102657/HFD	34,2	34,9	35,8	37,0	37,8	37,7
50	DSR-0102657/HFD	40,7	37,7	38,7	41,1	42,4	43,9
51	DSR-0102657/HFD	34,7	33,9	34,8	35,7	37,5	37,3
52	DSR-0102657/HFD	38,7	38,4	39,7	40,9	41,0	42,3
53	DSR-0102657/HFD	37,4	38,1	39,4	40,1	40,8	44,2
54	DSR-0102657/HFD	38,4	37,4	37,9	39,5	41,1	42,7
55	DSR-0102657/HFD	39,6	40,3	42,1	44,0	44,8	46,0
56	DSR-0102657/HFD	43,4	45,0	45,5	47,7	49,1	50,5
57	DSR-0104068/HFD	39,1	39,6	38,7	37,4	37,7	38,9
58	DSR-0104068/HFD	37,0	36,6	35,6	35,4	35,8	36,9
59	DSR-0104068/HFD	34,8	36,1	35,9	35,7	36,6	37,4
60	DSR-0104068/HFD	32,7	33,0	34,2	35,1	36,3	37,3
61	DSR-0104068/HFD	37,4	37,3	36,1	36,4	37,3	37,8
62	DSR-0104068/HFD	42,9	42,4	42,6	42,8	43,1	44,6
63	DSR-0104068/HFD	41,3	41,2	40,2	39,8	40,5	41,5
64	DSR-0104068/HFD	37,2	37,6	36,5	35,7	35,5	35,9

		Peso corporal (g)		
Núm. de animal	Artículo de prueba/ dieta	Día 42	Día 49	Día 56
33	PBS/dieta de comida	32,1	32,2	32,1
34	PBS/dieta de comida	31,3	31,8	32,7
35	PBS/dieta de comida	33,9	34,4	35,3
36	PBS/dieta de comida	32,0	32,7	32,2
37	PBS/dieta de comida	35,2	36,7	36,0
38	PBS/dieta de comida	32,9	33,1	31,7
39	PBS/dieta de comida	32,8	33,8	33,5
40	PBS/dieta de comida	33,3	34,3	33,9
41	PBS/ HFD	40,2	42,0	42,4
42	PBS/ HFD	45,4	47,4	47,5

43	PBS/ HFD	44,6	44,9	45,9
44	PBS/ HFD	40,4	42,1	41,7
45	PBS/ HFD	44,8	45,7	45,9
46	PBS/ HFD	46,7	47,9	48,1
47	PBS/ HFD	49,6	50,4	51,0
48	PBS/ HFD	48,3	49,4	49,4
49	DSR-0102657/HFD	37,8	39,7	40,1
50	DSR-0102657/HFD	44,9	46,6	47,2
51	DSR-0102657/HFD	37,6	39,4	39,9
52	DSR-0102657/HFD	43,8	44,6	44,7
53	DSR-0102657/HFD	46,0	48,5	48,3
54	DSR-0102657/HFD	43,5	45,1	45,7
55	DSR-0102657/HFD	47,3	47,5	47,1
56	DSR-0102657/HFD	51,5	51,9	52,5
57	DSR-0104068/HFD	39,5	39,6	39,0
58	DSR-0104068/HFD	37,6	38,6	38,6
59	DSR-0104068/HFD	38,5	38,7	38,1
60	DSR-0104068/HFD	38,6	38,5	38,9
61	DSR-0104068/HFD	38,8	39,5	39,9
62	DSR-0104068/HFD	45,6	46,1	45,6
63	DSR-0104068/HFD	42,3	42,4	41,4
64	DSR-0104068/HFD	35,8	35,5	34,9

[1083] La **Tabla 35** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante con respecto al control de PBS en el hígado después del tratamiento con ARNip de 8 semanas en ratones DIO.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
33	113,37	41	120,70	49	94,36	57	31,24
34	144,26	42	94,35	50	79,78	58	40,58
35	87,79	43	101,75	51	121,59	59	49,64
36	63,86	44	134,37	52	120,31	60	32,12
37	83,02	45	155,66	53	237,44	61	41,32
38	83,82	46	127,09	54	208,13	62	26,89
39	108,01	47	124,70	55	205,72	63	33,65

40	115,86	48	126,66	56	176,51	64	35,98
Media	100,00	Media	123,16	Media	155,48	Media	36,43

[1084] La **Tabla 36** muestra el peso del hígado en gramos el día 56.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)	Núm. de animal	Peso del hígado (g)
33	1,1	41	1,12	49	1,01	57	2,44
34	1,13	42	1,87	50	1,18	58	2,49
35	1,34	43	1,55	51	0,9	59	2,35
36	1,16	44	1,09	52	1,08	60	2,08
37	1,15	45	1,04	53	1,04	61	2,29
38	1,12	46	1,95	54	1,01	62	3,73
39	N.D.	47	2,39	55	1,48	63	3,1
40	1,24	48	1,95	56	1,42	64	1,75
Media	1,18	Media	1,62	Media	1,14	Media	2,53

[1085] La **Tabla 37** muestra el peso de epiWAT en gramos el día 56.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)	Núm. de animal	peso epiWAT (g)
1	1,26	9	2,42	17	2,41	25	1,36
2	1,1	10	1,95	18	2,32	26	1,24
3	1,39	11	2,24	19	2,14	27	1,52
4	1,1	12	2,69	20	2,3	28	1,36
5	1,64	13	2,43	21	2,11	29	1,26
6	1,13	14	2,21	22	2,67	30	1,61
7	1,21	15	2,1	23	2,04	31	1,32
8	1,13	16	1,93	24	2,1	32	1,08
Media	1,25	Media	2,25	Media	2,26	Media	1,34

[1086] La **Tabla 38** muestra el peso de ingWAT en gramos el día 56.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)	Núm. de animal	peso ingWAT (g)
1	0,19	9	0,92	17	0,61	25	0,57

2	0,22	10	1,31	18	1,25	26	0,64
3	0,31	11	1,21	19	1,01	27	0,54
4	0,2	12	0,6	20	0,91	28	0,45
5	0,36	13	0,7	21	0,77	29	0,52
6	0,31	14	1,36	22	1,25	30	1,04
7	0,31	15	1,47	23	1,25	31	0,83
8	0,28	16	1,5	24	1,29	32	0,39
Media	0,27	Media	1,13	Media	1,04	Media	0,62

[1087] La **Tabla 39** muestra el peso de mesWAT en gramos el día 56.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso mesWAT (g)	Núm. de animal	peso mesWAT (g)	Núm. de animal	peso mesWAT (g)	Núm. de animal	peso mesWAT (g)
1	0,31	9	0,66	17	0,6	25	0,47
2	0,25	10	1,26	18	1,47	26	0,36
3	0,42	11	1,45	19	0,69	27	0,43
4	0,27	12	0,57	20	1,01	28	0,41
5	0,44	13	0,74	21	1,12	29	0,42
6	0,3	14	1,27	22	0,91	30	0,89
7	0,37	15	1,47	23	1,66	31	0,63
8	0,34	16	1,69	24	1,52	32	0,36
Media	0,34	Media	1,14	Media	1,12	Media	0,50

[1088] La **Tabla 40** muestra el peso de iBAT en gramos el día 56.

PBS/dieta de comida		PBS/ HFD		DSR-0102657		DSR-0104068	
Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)	Núm. de animal	peso iBAT (g)
1	0,11	9	0,11	17	0,08	25	0,10
2	0,07	10	0,17	18	0,16	26	0,15
3	0,13	11	0,17	19	0,16	27	0,13
4	0,14	12	0,12	20	0,19	28	0,14
5	0,13	13	0,14	21	0,23	29	0,10
6	0,13	14	0,13	22	0,19	30	0,22
7	0,10	15	0,18	23	0,19	31	0,13
8	0,08	16	0,19	24	0,26	32	0,10
Media	0,11	Media	0,15	Media	0,18	Media	0,13

[1089] EJEMPLO 6. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos *in vivo*

[1090] Determinación in vivo de la actividad de ARNip de INHBE de ratón: Todos los experimentos con animales se realizaron en Biomedical Research Models, Ins. Dba Biomere (Worcester, MA) bajo un protocolo aprobado y de conformidad con las pautas del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Biomere para el cuidado y uso de animales. Los ratones estaban en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Los alimentos (LabDiet 5R58) y el agua estaban disponibles a voluntad. Las habitaciones se mantuvieron a 20-26 °C y la humedad relativa fue del 30-70%. Los animales en este experimento fueron machos C57BL/6j, entre 24-30 semanas de edad. Los ratones se dosificaron a 10 mg/kg con DSR-0104108 o DSR-0104212 el día 0 mediante administración subcutánea. Hubo 8 ratones por grupo por punto de tiempo de necropsia. Los animales se sacrificaron después de ayunar durante la noche el día 14, el día 28 o el día 56 mediante asfixia con CO2 seguida de toracotomía y recolección de sangre terminal. Después de la perfusión cardíaca con PBS, los sacabocados del hígado se recolectaron y se congelaron rápidamente en hielo seco, y el hígado restante se congeló rápidamente en papel de aluminio usando nitrógeno líquido. El ARN total del hígado se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega), después de la lisis del tejido con TRIzol y bromocloropropano. la producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad). Para el ARNm de INHBE de ratón, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mm03023993_m1. Se usó HPRT como normalizador (Forward 5'CAAACTTTGCTTTCCCTGGTT3', Reverse 5'TGGCCTGTATCCAACACTTC3', Sonda 5'/5HEX/ACCAGCAAG/Zen/CTTGCAACCTTAACC/3IABkFQ/3' K. La acumulación de oligonucleótidos en el hígado se determinó mediante ELISA híbrido.

[1091] Tabla 41a. Ejemplos de oligonucleótidos de cadena doble que se dirigen a INHBE.

ID	SECUENCIA GUÍA	SECUENCIA DE PASAJEROS
DSR-0104108	**SSR-0108095**	**SSR-0108001**

[1092] Tabla 41b. Ejemplos de secuencias guía que se dirigen a INHBE

SECUENCIA GUÍA	HELM	SECUENCIA BASE
SSR-0108095	**ARN1{p.[Rm5d5m](U)[Ssp].[fl2r](A)[Rsp].m(A)[n001S].[fl2r](G)p.m(A)p.[fl2r](C)p.m(G)p.m(G)p.m(C)p.m(A)[n001R].[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.[fl2r](U)p.m(G)p.[fl2r](G)p.m(A)p.m(A)p.m(G)p.m(G)p.m(A)[Ssp].m(U)[Ssp].m(U)}$$$$V2,0**	**UAAGACGGCAGAAUGGAAGGAUU**

Tabla 41c. Ejemplos de secuencias de pasajeros que se dirigen a INHBE

SECUENCIA GUÍA	HELM	SECUENCIA BASE
SSR-0108001	ARN1{p.m(U)[Ssp].m(C)p.m(C)p.m(U)p.m(U)p.m(C)p.[fl2r](C)p.m(A)p.[fl2r](U)p.[fl2r](U)p.[fl2r](C)p.m(U)p.m(G)p.m(C)p.m(C)p.m(G)p.m(U)p.m(C)p.m(U)p.m(U)[Ssp].m(A)}|CHEM1{[nC6o]}|CHEM2{[GalNAc3C12oyl]}$CHEM1,ARN1,1:R1-1:R1|CHEM1,CHEM2,1:R2-1:R1$$$V2,0	UCCUUCCAUUCUGCCGUCUUA

[1093] La **Tabla 42** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante con respecto al control de PBS en el hígado 14, 28 y 56 días después de la dosificación. N = 8. N.D.: No determinado.

Semana 2			
		DSR-0104108	
PBS		10mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
1	69,82	9	29,72
2	102,33	10	24,66
3	60,69	11	36,65
4	178,55	12	32,65
5	88,39	13	11,59
6	99,20	14	25,66
7	113,69	15	26,99
8	87,34	16	24,99
Media	100,00	Media	26,61
		DSR-0104108	
PBS		10mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE

25	88,05	33	51,82
26	146,57	34	36,42
27	84,93	35	115,81
28	139,75	36	99,45
29	97,49	37	44,56
30	110,55	38	35,06
31	81,42	39	26,52
32	51,22	40	46,96
Media	100,00	Media	57,08
		DSR-0104108	
PBS		10mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
49	120,14	57	41,17
50	88,30	58	53,31
51	140,01	59	47,15
52	106,66	60	56,29
53	117,59	61	38,87
54	68,51	62	25,51
55	87,98	63	39,12
56	70,81	64	29,89
Media	100,00	Media	41,41

EJEMPLO 7. Los oligonucleótidos y las composiciones proporcionados son activos *in vivo*

[1094] Determinación in vivo de la actividad de ARNip de INHBE de ratón: Todos los experimentos con animales se realizaron en Biomedical Research Models, Ins. Dba Biomere (Worcester, MA) bajo un protocolo aprobado y de conformidad con las pautas del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Biomere para el cuidado y uso de animales. Los ratones estaban en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Los alimentos (ya sea Research Diet D12492i o Lab Diet 5R58) y el agua estaban disponibles a voluntad. Las habitaciones se mantuvieron a 20-26 °C y la humedad relativa fue del 30-70%. Los animales en este experimento fueron machos C57BL/6Ntac de obesidad inducida por la dieta o C57BL/6NTac normales, entre 14-16 semanas de edad. Los ratones se dosificaron con DSR-0104108 a 1, 3 o 10 mg/kg el día 0 mediante administración subcutánea. Hubo 8 ratones por grupo por punto de tiempo de necropsia. El consumo de alimentos y los

pesos corporales se capturaron dos veces por semana. Los animales se sacrificaron después de ayunar durante la noche el día 14, el día 28 o el día 84 mediante asfixia con CO2 seguida de toracotomía y recolección de sangre terminal. Después de la perfusión cardíaca con PBS, se recolectaron y pesaron los tejidos adiposos blancos (epididimarios, inguinales y mesentéricos) y los tejidos adiposos marrones intraescapulares. Los sacabocados del hígado se recolectaron y se congelaron rápidamente en hielo seco, y el hígado restante se congeló rápidamente en papel de aluminio usando nitrógeno líquido. El tejido adiposo blanco y los tejidos adiposos marrones intraescapulares se recolectaron y se congelaron rápidamente en hielo seco. El ARN total del hígado se extrajo utilizando el kit de aislamiento de ARN total SV96 (Promega), después de la lisis del tejido con TRIzol y bromocloropropano. la producción de ADNc a partir de muestras de ARN se realizó utilizando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Thermo Fisher) siguiendo las instrucciones del fabricante y el análisis de qPCR realizado en el sistema CFX utilizando iQ Multiplex Powermix (Bio-Rad).). Para el ARNm de INHBE de ratón, se utilizó el siguiente ensayo de qPCR: ID de ensayo de qPCR de Thermofisher Taqman Mm03023993_m1. Se usó HPRT como normalizador (Forward 5'CAAACTTTGCTTTCCCTGGTT3', Reverse 5'TGGCCTGTATCCAACACTTC3', Sonda 5'/5HEX/ACCAGCAAG/Zen/CTTGCAACCTTAACC/3IABkFQ/3' K. La acumulación de oligonucleótidos en el hígado se determinó mediante ELISA híbrido. En modelos de ratón preclínicos, el GalNAc-ARNip de INHBE de la presente descripción ha demostrado un silenciamiento altamente potente (ED50 < 1 mg/kg) y duradero después de una dosis baja de un solo dígito, que respalda la dosificación subcutánea cada seis meses o anual en humanos.

[1095] La **Tabla 43** muestra el % de ARNm de INHBE de ratón restante con respecto al control de PBS 14, 28, 84 días después de la dosificación en el hígado de ratones con obesidad inducida por la dieta. N = 8. N.D.: No determinado.

Semana 2							
		DSR-0104108					
PBS		1mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
97	94,27	105	31,24	113	24,56	121	28,73
98	101,45	106	33,57	114	27,59	122	25,29
99	107,23	107	39,34	115	25,70	123	24,83
100	111,11	108	31,65	116	28,48	124	32,76
101	103,54	109	36,96	117	29,74	125	24,35

102	93,67	110	41,47	118	26,14	126	24,16
103	89,56	111	37,70	119	37,27	127	25,90
104	99,19	112	53,70	120	31,70	128	24,34
Media	100,00	Media	38,20	Media	28,90	Media	26,30
Semana 4							
		DSR-0104108					
PBS		1mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
129	216,02	137	74,60	145	26,15	153	24,49
130	104,45	138	34,93	146	27,53	154	35,86
131	70,85	139	77,40	147	27,47	155	22,15
132	88,28	140	49,15	148	42,85	156	29,37
133	61,42	141	32,46	149	28,09	157	21,98
134	86,48	142	49,94	150	29,74	158	20,54
135	95,04	143	46,73	151	28,90	159	24,67
136	77,46	144	43,88	152	18,42	160	22,27
Media	100,00	Media	51,14	Media	28,64	Media	25,17
Semana 12							
		DSR-0104108					
PBS		1mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE	Núm. de animal	% de ARNm restante de ARNm de mINHBE
161	118,82	169	90,89	177	96,11	185	108,63
162	109,05	170	94,91	178	78,51	186	94,17
163	89,21	171	62,80	179	78,97	187	72,76
164	93,84	172	93,35	180	92,66	188	114,71
165	93,43	173	95,62	181	100,81	189	81,47
166	86,96	174	90,92	182	67,89	190	91,10
167	107,49	175	72,32	183	122,21	191	100,41
168	101,20	176	115,92	184	137,70	192	73,29
Media	100,00	Media	89,59	Media	96,86	Media	92,07

****

[1096] Si bien se han descrito e ilustrado varias modalidades en la presente, los expertos en la técnica imaginarán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en la presente descripción, y cada una de dichas variaciones y/o modificaciones se considera incluida. Más generalmente, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en la presente pretenden ser ejemplos y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales pueden depender de la aplicación o aplicaciones específicas para las cuales se utilizan las enseñanzas de la presente descripción. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, mediante el uso únicamente de experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse que las modalidades anteriores se presentan solo a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes, las tecnologías reivindicadas pueden ponerse en práctica de otra manera que la descrita y reivindicada específicamente. Además, cualquier combinación de dos o más características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos, si dichas características, sistemas, artículos, materiales, kits y/o métodos no son mutuamente inconsistentes, se incluye dentro del alcance de la presente descripción.